



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Prevención de la Tuberculosis en poblaciones de riesgo. Evaluación del proceso asistencial integrado, gestionado por enfermería especialista

M^a de los Desamparados Grijota Camino

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Salut/

 Bellvitge
Hospital Universitari

Prevención de la Tuberculosis en poblaciones de riesgo. Evaluación del proceso asistencial integrado, gestionado por enfermería especialista

Doctoranda: M^a de los Desamparados Grijota Camino

Director: Dr. Miguel Santin



Prevención de la Tuberculosis en poblaciones de riesgo. Evaluación del proceso asistencial integrado, gestionado por enfermería especialista

Memoria de tesis doctoral presentada por

M^a de los Desamparados Grijota Camino

para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Tesis realizada bajo la dirección y tutorización del Dr. Miguel Santin
Departament de Ciències Clínicas, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut,
Universitat de Barcelona, Barcelona.

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat.

Grup de recerca en infeccions respiratòries i l'hoste immunocompromès,
IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat.

CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINF), Instituto de Salud Carlos III,
Madrid.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Septiembre 2024

Agradecimientos

*A mi familia social, aquella que vas creando día a día,
mes a mes, a lo largo del trayecto...*

*A mis hijos, Carla y Pol, por enseñarme (aun sin quererlo)
que no hay que hacer planes en la vida.*

A mi madre, por mostrarme el camino a través de su ausencia.

A todo aquél que me ha ayudado a ser como soy ...

Financiación

No se ha dispuesto de ninguna fuente de financiación directa para la realización de los estudios de esta tesis

Índice

ÍNDICE

Índice de figuras	18
Índice de figuras – Resultados -	20
Índice de tablas	20
Índice de tablas - Metodología y Resultados -	21
Acrónimos	23
Glosario	27
Enumeración de los artículos de la tesis	37
Resum	42
Resumen	45
1. Introducción	49
1.1 La tuberculosis: de la exposición, a la infección y a la enfermedad	53
1.2 Visión histórica de la tuberculosis	62
1.2.1 Origen y evolución de la tuberculosis	62
1.2.2 La tuberculosis como enfermedad social	79
1.3 La tuberculosis en cifras	86
1.3.1 Situación de la tuberculosis nivel mundial	87
1.3.2 Situación de la tuberculosis en el Estado Español y Cataluña	92
1.4 Prevención y control de la tuberculosis	97
1.4.1 Abordaje de la infección tuberculosa para el control de la enfermedad	99
1.4.2 Adherencia al tratamiento	116
1.4.3 Prevención de la tuberculosis en unidades especializadas	127
1.4.4 El rol de la enfermera a través de la historia. De la enfermera generalista a la enfermería especializada	130
2. Hipótesis	143
3. Objetivos	147
4. Material, métodos y resultados	151
4.1 Ámbito de realización del proyecto	152
4.2 Proceso asistencial de prevención de tuberculosis	154
4.2.1 Diagnóstico de la infección tuberculosa	155
4.2.2 Tratamiento de la infección tuberculosa	157
4.2.3 Seguimiento y control del tratamiento de infección tuberculosa	159
4.3 Población de estudio	160
4.4 Fuentes de datos	160

4.5 Análisis de los datos	161
4.6 Aspectos éticos	163
4.7 Metodología específica de los estudios y sus resultados	163
4.7.1 Estudio 1	163
4.7.2 Estudio 2	175
4.7.3 Estudio 3	180
4.7.4 Estudio 4	188
5. Discusión	195
6. Conclusiones	209
7. Bibliografía	213
8. Anexos	251

Índice de figuras

Figura 1. Historia natural de la tuberculosis	57
Figura 2. Sanatorio marítimo de Calafell	68
Figura 3. Sanatorio de la Mare de Déu de Montserrat, en Torrebonica (1911)	69
Figura 4. Sanatorio del Montseny	69
Figura 5. Dispensario antituberculoso de la Calle Radas	72
Figura 6. La mujer como educadora social	72
Figura 7. Principales hitos en el desarrollo de la quimioterapia moderna de la TB.	77
Figura 8. Mortalidad por tuberculosis en Cataluña x 10.000 habitantes (1911-1917)	81
Figura 9. Mortalidad por tuberculosis por distritos en Barcelona (1911-1917)	81
Figura 10. Muertes por tuberculosis según la densidad de los diferentes barrios de Barcelona	82
Figura 11. Marco conceptual de los determinantes de las desigualdades sociales en salud	85
Figura 12. Descenso deseado de las tasas de incidencia mundial de la tuberculosis para alcanzar los objetivos de 2035	87
Figura 13. Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis en 2022	89
Figura 14. Incidencia estimada de tuberculosis en 2022, para países con al menos 100.000 casos	89
Figura 15. Incidencia estimada de MDR/RR-TB en 2022, para países con al menos 1.000 casos incidentes	90
Figura 16. Tasas de notificación de nuevos casos de tuberculosis y recaídas por 100.000 habitantes, Región Europea, 2021	91
Figura 17. Porcentaje de casos de tuberculosis notificados con RR/MDR entre los nuevos casos de tuberculosis pulmonar confirmados por laboratorio, Región Europea, 2021	92
Figura 18. Evolución de la incidencia de tuberculosis (Cataluña, 1990-2021)	94
Figura 19. Evolución del número de casos de tuberculosis según el lugar de nacimiento del enfermo (Cataluña, 2000-2021)	95
Figura 20. Incidencia de tuberculosis en 2018 según renta familiar disponible	96
Figura 21. Enfermera de la lucha antituberculosa, 1954	98

Figura 22. Cicatriz vacuna Bacillus Calmette-Guérin (BCG)	98
Figura 23. El espectro de la tuberculosis, desde la infección por M. tuberculosis a tuberculosis activa (pulmonar)	102
Figura 24. Técnica de Mantoux para la realización de la prueba de la tuberculina	104
Figura 25. Lectura del resultado de la prueba de la tuberculina	104
Figura 26. QuantiFERON-TB Gold Plus	105
Figura 27. T-SPOT.TB	106
Figura 28. Jerarquía de las normas de referencia para evaluar el rendimiento de los IGRA	108
Figura 29. Las cinco dimensiones de la adherencia terapéutica	117
Figura 30. Actividad enfermera de Florence Nightingale en el Hospital de Scutari	132
Figura 31. Enfermera de la Sección Femenina Tradicionalista y de las JONS	133
Figura 32. Manual del visitador del pobre	138
Figura 33. Enfermera visitadora. 1906	138

Índice de figuras – Resultados –

Figura R1. Cascada asistencial de infección tuberculosa	167
Figura R2. Evolución temporal de los tres resultados principales a lo largo del tiempo	170
Figura R3. Tasas de finalización de tratamiento preventivo según el régimen inicial	177
Figura R4. Probabilidad de supervivencia libre de tuberculosis según periodo de cribado (Kaplan Meier)	185
Figura R5. Probabilidad de supervivencia libre de tuberculosis según T-Bio con o sin Anti-TNF α (Kaplan Meier)	186
Figura R6. Probabilidad de supervivencia libre de tuberculosis según presencia o ausencia de tratamiento preventivo de tuberculosis (Kaplan Meier)	187
Figura R7. Curvas ROC del modelo para discriminar infección tuberculosa de ausencia de infección	194

Índice de tablas

Tabla 1. Características de la prueba de la tuberculina e IGRAs	109
Tabla 2. Finalización del tratamiento preventivo de tuberculosis	114
Tabla 3. Intervenciones enfermeras para promover la adherencia al tratamiento de la tuberculosis	124

Índice de tablas - Metodología y Resultados -

Tabla M1. Evolución de las estrategias de cribado y tratamiento para infección tuberculosa a través del tiempo	158
Tabla R1. Principales características de los 6.126 individuos identificados para la evaluación de la infección tuberculosa	168
Tabla R2. Cascada asistencial en 6.126 personas identificadas para evaluación de infección tuberculosa según grupos de riesgo	169
Tabla R3. Primer “outcome” principal: factores asociados con la asistencia a la cita inicial de los 6.126 candidatos	171
Tabla R4. Segundo “outcome” principal: Factores asociados con la finalización del proceso evaluativo de los 5.938 candidatos que acudieron a la cita inicial	173
Tabla R5. Tercer “outcome” principal: Factores asociados a la finalización del tratamiento preventivo entre los 1.847 individuos recomendados para el tratamiento	174
Tabla R6. Características de los 385 pacientes que recibieron tratamiento preventivo de tuberculosis	176
Tabla R7. Razones para no completar la terapia preventiva en 45 pacientes	177
Tabla R8. Efectos secundarios relacionados con el tratamiento preventivo según el régimen inicial, en los 385 pacientes	178
Tabla R9. Visitas no planificadas y analíticas adicionales en 385 pacientes según el régimen de tratamiento preventivo inicial	179
Tabla R10. Principales características de los 821 individuos de la cohorte, por periodo de estudio	183
Tabla R11. Casos de tuberculosis diagnosticados durante el periodo de estudio	184
Tabla R12. Riesgo de tuberculosis entre periodos, ajustado por covariables (regresión de Cox)	186
Tabla R13. Principales características demográficas de los 678 contactos identificados para la evaluación de la infección tuberculosa	190
Tabla R14. Factores asociados a la positividad del QuantiFERON en población autóctona	192
Tabla R15. Factores asociados a la positividad del QuantiFERON en población inmigrante	193

Acrónimos

Acrónimos

AAE	Asociación Antituberculosa Española
ASPC	Agencia de Salud Pública de Cataluña
BCG	Bacilus Calmette-Guérin
CIE	Consejo Internacional de Enfermería
DSS	Determinantes sociales de la salud
E	Etambutol (expresado en el conjunto de una pauta. Ej.: 2RHZE)
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECC	Estudio convencional de contactos
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades
EMB	Etambutol (expresado individualmente en el texto)
EPA	Enfermera de práctica avanzada
GATCPAC	Grupo de Arquitectos y Técnicos Catalanes para el Progreso de la Arquitectura Contemporánea
H	Isoniazida (expresada en el conjunto de una pauta. Ej.: 2RHZE)
HUB	Hospital Universitario de Bellvitge
IFN-γ	Interferon- γ
IGRA	Interferon-Gamma Release Assay
INH	Isoniacida (expresada individualmente en el texto)
ITB	Infección tuberculosa
MNT	Micobacterias no tuberculosas
MTC	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex
ODS	Objetivos de desarrollo sostenible

ONU	Organización de las Naciones Unidas
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Rifapentina
PAS	Ácido para-amino-salicílico
PIB	Producto interior bruto
PNET	Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis
PPD	Derivado Proteínico Purificado
PT	Prueba de la tuberculina
PZA	Pirazinamida (expresada individualmente en el texto)
R	Rifampicina (expresada en el conjunto de una pauta. Ej.: 2RHZE)
Rb	Rifabutina
RMP	Rifampicina (expresada individualmente en el texto)
T-Bio	Terapias biológicas
TB	Tuberculosis
TB-RR	Tuberculosis resistente a la rifampicina
TB-MDR	Tuberculosis multi-drogo resistente
TB-XDR	Tuberculosis extremadamente resistente
TDO	Terapia directamente observada
TFN- α	Factor de necrosis tumoral α
TIP	Tratamiento de infección probable
TN	Tasa de notificación
TP	Tratamiento preventivo
TR	Trasplante renal

SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
UCTB	Unidad clínica de tuberculosis
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
Z	Pirazinamida (expresada en el conjunto de una pauta. Ej.: 2RHZE)

Glosario

Glosario

Actividad bactericida: Capacidad de un fármaco capaz de producir la muerte de las bacterias a través de un efecto inhibitorio sobre las enzimas, las cuales juegan un papel fundamental para que la célula se mantenga viva.

Actividad esterilizante: Capacidad de un fármaco para eliminar todas las bacterias. En el contexto de la tuberculosis, suele referirse a la capacidad de eliminar las micobacterias de replicación lenta, una vez que se ha eliminado el grueso de los organismos de crecimiento rápido.

Adherencia: Grado en que el comportamiento de una persona (por ejemplo, tomar medicamentos o seguir una dieta determinada) se corresponde con las recomendaciones acordadas por un profesional sanitario. En tuberculosis, el umbral para determinar si un paciente ha cumplido el tratamiento varía según los distintos regímenes de tratamiento y prevención.

Alta incidencia de la tuberculosis: Tasa de incidencia estimada de tuberculosis (todas las formas) superior a 100 casos por 100.000 habitantes en un año.

Bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR): Bacterias que no pierden su coloración cuando se exponen al ácido o a la mezcla ácido-alcohol durante el proceso de tinción, es decir, bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y todas las micobacterias no tuberculosas.

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG): Vacuna contra la tuberculosis (cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*) que debe su nombre a los científicos franceses que la desarrollaron, Albert Calmette y Camille Guérin.

Baciloscopia: Prueba de laboratorio que consiste en el examen microscópico de un frotis teñido de una muestra de un paciente (normalmente esputo) para determinar si hay micobacterias presentes. También se conoce como examen de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR).

Baja incidencia de la tuberculosis: Países o partes de países caracterizados por una baja carga de tuberculosis (con una incidencia de tuberculosis inferior a 10 casos por 100.000 habitantes en un año).

Booster: Fenómeno en el que algunas personas que se someten a una prueba cutánea de la tuberculina (PT) muchos años después de haber contraído la infección por *M. tuberculosis* obtienen un resultado negativo en una PT inicial seguido de un resultado positivo en una PT posterior. El segundo resultado (positivo) se debe a una respuesta inmunitaria reforzada de la sensibilidad anterior, y no a una nueva infección.

Carga bacilar: Cantidad de bacilos de *M. tuberculosis* presentes en un cuerpo humano, aunque normalmente se utiliza para referirse a la concentración de *M. tuberculosis* presente en una muestra de esputo.

Caso índice: Utilizado en la vigilancia de la tuberculosis para referirse a la persona de cualquier edad a la que se diagnostica de tuberculosis, nueva o recurrente, en un hogar específico u otro entorno comparable, en el que otras personas pueden haber estado expuestas. Un paciente índice es la persona en la que se centra una investigación de contactos, pero no es necesariamente el caso fuente.

Caso notificado de tuberculosis: Caso de tuberculosis que se notifica al Programa Nacional de Tuberculosis.

Caso nuevo: Persona con tuberculosis que nunca ha recibido tratamiento o que sólo ha tomado anteriormente medicamentos antituberculosos durante menos de 1 mes. Nota: este término sólo se utiliza en el contexto de la vigilancia. En otros contextos, no debe utilizarse el término «caso», sino «persona con tuberculosis».

Caso secundario: Caso de tuberculosis causado por la transmisión de *M. tuberculosis* desde el caso fuente.

Cohorte expuesta: Grupos de personas (por ejemplo, familiares, compañeros de trabajo, amigos, miembros de clubes, equipos o coros, personas recluidas en centros penitenciarios, ...) que han compartido el mismo espacio aéreo con una persona diagnosticada de tuberculosis durante el periodo infeccioso. Una persona de la cohorte expuesta es un contacto.

Combinación de dosis fija: Dos o más fármacos combinados en un comprimido o cápsula en dosis específicas. Es la estrategia recomendada por la OMS para los regímenes de tratamiento antituberculoso.

Contacto: Cualquier persona que haya estado expuesta a una persona con tuberculosis.

Contacto doméstico (conviviente): Persona que compartió el mismo espacio vital cerrado que el caso índice de tuberculosis durante una o más noches o durante períodos diurnos frecuentes o prolongados durante los 3 meses anteriores al inicio del tratamiento actual.

Contacto comunitario: Persona que no vive en el mismo hogar pero que comparte un espacio cerrado, como un lugar de reunión social, lugar de trabajo o instalaciones durante periodos prolongados a lo largo del día con el paciente índice durante los 3 meses anteriores al inicio del episodio de tratamiento actual.

Contagiosidad: Probabilidad de transmisión de la tuberculosis de un individuo con tuberculosis pulmonar a un individuo susceptible, a través de aerosoles con núcleos de microgotas que contienen *M. tuberculosis* viable.

Conversión: Cambio de un resultado negativo a positivo de una prueba diagnóstica de infección tuberculosa (PT o IGRA), según el umbral del fabricante.

Costes totales catastróficos debidos a la tuberculosis: Costes médicos y no médicos directos, más pérdidas de ingresos, debidas a un episodio de tuberculosis que suman o superan el 20% de los ingresos anuales del hogar.

Cribado: Actividad realizada por un profesional sanitario en una población específica con el fin de identificar a las personas que padecen tuberculosis o infección por *M. tuberculosis*.

Cultivo: Prueba realizada sobre una muestra orgánica para promover el crecimiento bacteriano, en este caso de *M. tuberculosis* complex.

Eliminación de la tuberculosis: Tasa de incidencia de la tuberculosis inferior a 1 caso por millón de habitantes y año.

Ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA): Pruebas sanguíneas *in vitro* de inmunidad celular frente a *M. tuberculosis* que miden el interferón-gamma (IFN- γ)

liberado por las células T de sangre periférica o enumeran el número de células T productoras de IFN- tras la estimulación con péptidos sintéticos que simulan proteínas de *M. tuberculosis*. Entre estas pruebas se encuentran la prueba QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) y la prueba TB T-Spot®.

Estudio de contactos: Identificación, cribado, evaluación clínica y/o realización de pruebas, según proceda, de persona que ha estado expuesta a una persona con tuberculosis pulmonar o laríngea.

ETODA (equipo de observación directa de tratamiento ambulatorio): Equipo formado por terapeutas sanitarios que proporcionan la terapia directamente observada (TDO) de los pacientes que lo precisan, supervisando el tratamiento y su adherencia.

Farmacorresistencia adquirida: Resistencia a uno o más fármacos antituberculosos que surge durante el curso del tratamiento.

Farmacorresistencia primaria: Presencia de farmacorresistencia a uno o más fármacos antituberculosos en una persona que no ha recibido o ha recibido menos de un mes de quimioterapia antituberculosa previa.

Gestión programática del tratamiento preventivo de la tuberculosis: Todas las actividades coordinadas de los proveedores de asistencia sanitaria públicos y privados, y de la comunidad, destinadas a ampliar el tratamiento preventivo de la tuberculosis a las personas que lo necesitan.

Grupo de riesgo: Cualquier grupo de personas en el que la prevalencia o incidencia de la tuberculosis sea significativamente superior a la de la población general. El término preferido actualmente es «población vulnerable clave».

Infección por *M. tuberculosis*: Afección en la que una persona alberga el bacilo tuberculoso viable en el organismo, independientemente de que presente signos o síntomas.

Infección tuberculosa latente: Estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia de tuberculosis clínicamente

manifiesta. Este término es obsoleto y el término recomendado actualmente es infección por *M. tuberculosis* (infección tuberculosa).

Método Mantoux: Es la técnica recomendada para realizar la prueba cutánea de la tuberculina (PT) basada en el derivado proteico purificado (PPD). Consiste en la inyección del PPD por vía intradérmica en la superficie volar o dorsal del antebrazo.

Monorresistencia: Resistencia a un solo fármaco antituberculoso de primera línea.

Micobacterias no tuberculosas (MNT): Especies de micobacterias distintas de las incluidas en el complejo *M. tuberculosis*, excluido *M. leprae*. También son denominadas micobacterias ambientales.

***Mycobacterium tuberculosis*:** Organismo miembro del complejo *M. tuberculosis* y principal agente causal de la tuberculosis en el ser humano.

***Mycobacterium tuberculosis* complex:** Grupo de especies de micobacterias estrechamente relacionadas que pueden causar tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y la cepa *M. tuberculosis bovis*-BCG).

Notificación de casos: Notificación de todos los casos de tuberculosis a una autoridad, como un departamento de salud o un sistema nacional de vigilancia, de acuerdo a las leyes o reglamentos nacionales.

Paciente tuberculoso contagioso (infeccioso): Paciente con tuberculosis pulmonar o laríngea confirmada por laboratorio que es capaz de diseminar núcleos de microgotas que contienen *M. tuberculosis* viable.

Periodo de exposición: Periodo coincidente en el que un contacto ha compartido el mismo espacio aéreo que una persona con tuberculosis durante el periodo infeccioso.

Período infeccioso: Periodo de tiempo durante el cual una persona con tuberculosis se considera infecciosa y capaz de transmitir *M. tuberculosis*. Este periodo suele definirse como las 12 semanas anteriores al diagnóstico de tuberculosis o al inicio de la tos hasta que el paciente ha recibido tratamiento antituberculoso y presenta pruebas microbiológicas negativas en muestras respiratorias.

Prueba cutánea de la tuberculina (PT): Inyección intradérmica de una combinación de antígenos micobacterianos (PPD) que provocan una respuesta inmunitaria (hipersensibilidad retardada), representada por una induración, que puede medirse en milímetros.

Recaída: Episodio recurrente de tuberculosis causado por la misma cepa que se identificó al inicio.

Recurrencia: Nuevo episodio de tuberculosis, después de uno previo tratado y curado -o con tratamiento completado-.

Reinfección: Segunda o subsiguiente infección por *M. tuberculosis* por una cepa diferente a la de la infección anterior.

Retratamiento: Tratamiento de un paciente ya tratado con anterioridad durante un mes o más. El término preferido actualmente es «paciente previamente tratado».

Tasa de notificación de casos: Casos nuevos y recurrentes de tuberculosis notificados en un año y un entorno determinados, expresados por 100.000 habitantes. Se excluyen los casos recurrentes debidos al fracaso del tratamiento o tras haberse perdido el seguimiento.

Terapia directamente observada (TDO): Forma de administrar la medicación a los pacientes con tuberculosis en la que un equipo formado por terapeutas sanitarios proporciona el tratamiento para la tuberculosis a los pacientes que lo precisan, supervisando el tratamiento y su adherencia.

Test de sensibilidad a los fármacos: Prueba *in vitro* que utiliza métodos fenotípicos y genotípicos para determinar si *M. tuberculosis* es susceptible a un fármaco concreto.

Transmisión reciente: Transmisión de *M. tuberculosis* que se ha producido en un pasado reciente -se acepta, en los últimos 2 años.

Tratamiento estandarizado: En el contexto de la tuberculosis, es un régimen de tratamiento que es el mismo para todos los pacientes con características similares o un tipo similar de tuberculosis. Es lo contrario del tratamiento individualizado.

Tratamiento preventivo de la tuberculosis (TP): Tratamiento ofrecido a las personas consideradas en riesgo de tuberculosis para reducir dicho riesgo. También se denomina «tratamiento de la infección por *M. tuberculosis*» o «terapia preventiva de la tuberculosis».

Tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés -derivado proteico purificado): Material utilizado en las pruebas diagnósticas para medir la reactividad inmunitaria a la infección por *M. tuberculosis* pasada o presente.

Tuberculosis confirmada bacteriológicamente (definición de caso): Tuberculosis que se presenta en un paciente en el cual se ha aislado *M. tuberculosis* mediante cultivo, o se ha detectado por métodos de diagnóstico rápido.

Tuberculosis diagnosticada clínicamente (definición de caso): Tuberculosis en una persona que no cumple los criterios de confirmación bacteriológica y que ha sido diagnosticada de tuberculosis por un médico que ha decidido iniciar un tratamiento antituberculoso.

Tuberculosis diseminada: Afectación simultánea de al menos dos órganos no contiguos del cuerpo como consecuencia de la propagación hematógena de *M. tuberculosis*.

Tuberculosis extrapulmonar: Cualquier caso de tuberculosis confirmado bacteriológicamente o diagnosticado clínicamente que afecte a órganos distintos de los pulmones (por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos periféricos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones y huesos, meninges, etc).

Tuberculosis extremadamente farmacorresistente (TB-XDR): Tuberculosis causada por una cepa del complejo *M. tuberculosis* que es resistente a la rifampicina (generalmente también resistente a la isoniazida), y que también es resistente al menos a una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) y, al menos, a otro fármaco del “Grupo A” (bedaquilina o linezolid).

Tuberculosis farmacorresistente (DR-TB): Tuberculosis causada por una cepa del complejo *M. tuberculosis* que es resistente a cualquier fármaco antituberculoso.

Tuberculosis farmacosenible: Enfermedad causada por una cepa de *M. tuberculosis* sensible a los fármacos antituberculosos más utilizados (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina).

Tuberculosis incipiente: Individuos con infección por *M. tuberculosis* en los que se ha iniciado la progresión a tuberculosis y que no presentan síntomas, ni anomalías radiográficas sugestivas de tuberculosis, presentando resultados microbiológicos negativos.

Tuberculosis multirresistente (MDR TB, por sus siglas en inglés): Forma de tuberculosis activa causada por bacterias que se ha confirmado mediante una prueba de sensibilidad a los medicamentos que es resistente *in vitro* al menos a la isoniazida y la rifampicina.

Tuberculosis no grave: En el contexto pediátrico, tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos o tuberculosis respiratoria (incluida la enfermedad no complicada de los ganglios linfáticos intratorácicos) limitada a un lóbulo sin cavidades, sin obstrucción significativa de las vías respiratorias, derrame pleural no complicado y sin tuberculosis miliar.

Tuberculosis pulmonar: Cualquier caso de tuberculosis confirmado bacteriológicamente o diagnosticado clínicamente que afecte al parénquima pulmonar o al árbol traqueobronquial, incluida la linfadenopatía intratorácica tuberculosa.

Tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR): Tuberculosis causada por una cepa del complejo *M. tuberculosis* resistente a la rifampicina, sin resistencia concomitante a otros fármacos.

Tuberculosis subclínica: Tuberculosis detectada mediante investigación microbiológica en ausencia de síntomas de la infección, con o sin anomalías radiológicas.

Ziehl-Neelsen: Método de laboratorio estándar de tinción de muestras para el diagnóstico de la tuberculosis. Consiste en teñir un frotis fijado en caliente con una solución acuosa de un colorante -normalmente fucsina básica- que contiene sustancias químicas -normalmente fenol- para ayudar al colorante a penetrar en la célula, lavar el frotis con ácido, alcohol o ácido/alcohol y, a continuación, realizar la contra-tinción -normalmente con azul de metileno-.

Enumeración de los artículos de la tesis

Enumeración de los artículos de la tesis

Tesis monográfica con 2 artículos anexados. La tesis consta de 6 objetivos, abordados en 4 estudios, 2 de ellos publicados.

1. **Grijota-Camino MD**, Pérez-Recio S, Trapero C, Luque MJ, Casellas M, Sabe-Fernández N, Santin S. Identifying gaps in the cascade of care for latent TB infection in a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023; 27: 315-321.

Factor de impacto: 3,4

SJR Q1 Área de conocimiento: Medicine

JCR Q2 Área de conocimiento: Respiratory Medicine

Infectious Diseases

2. **Grijota-Camino MD**, Montero N, Luque MJ, Díaz-Jurado M, Sabe N, Santin M. Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: a nurse-led program for screening and treatment. *Transpl Infect Dis.* 2021; 23: e13603.

Factor de impacto: 2,87

SJR: Q2 Área de conocimiento: Transplantation

JCR: Q3 Área de conocimiento: Transplantation

Resumen

Resum

Títol: Prevenció de la Tuberculosi en poblacions de risc. Avaluació del procés assistencial integrat, gestionat per infermeria especialista.

Introducció. Diagnosticar i tractar la infecció tuberculosa (ITB) és primordial per erradicar la tuberculosi (TB). Tot i això, l'èxit d'aquesta pràctica dependrà en darrer terme que els pacients compleixin el tractament preventiu (TP) o tractament d'infecció tuberculosa indicat.

Hipòtesi. Els programes de detecció i tractament d'infecció TB en poblacions de risc, en una àrea de baixa incidència de TB, basats en un procés assistencial integrat i gestionat per infermeria especialista, són efectius en termes de captura de població en risc, conclusió i seguretat del tractament preventiu, i desenvolupament de TB.

Objectius.

1. Determinar l'efectivitat d'un programa de detecció i tractament d'infecció tuberculosa i infecció de recent adquisició, basat en un procés assistencial integrat, i gestionat per infermeria especialista, en una unitat especialitzada de tuberculosi.
2. Conèixer les taxes d'adherència al procés diagnosticoterapèutic d'infecció tuberculosa i infecció de recent adquisició, així com els factors associats a pèrdues i abandonaments a les diferents etapes de la cascada assistencial.
3. Determinar les taxes de conclusió del tractament preventiu, la tolerabilitat i el perfil de toxicitat d'aquest, i l'excés de càrrega assistencial en el curs del procés diagnosticoterapèutic en pacients candidats a trasplantament renal (TR).
4. Establir l'efectivitat de diferents estratègies diagnòstiques d'infecció tuberculosa per prevenir el desenvolupament de tuberculosi activa en pacients candidats a teràpies biològiques (T-Bio).
5. Determinar si els pacients que desenvolupen tuberculosi en el curs de teràpies biològiques haguessin estat susceptibles de ser prevenibles mitjançant el cribratge periòdic sistemàtic en aquells amb un resultat pre-tractament negatiu.
6. Determinar en quina mesura el model utilitzat habitualment a la pràctica clínica d'estudi de contactes, basat en la combinació de variables relacionades amb el cas índex i les característiques d'exposició, és capaç de predir infecció als individus exposats.

Metodologia. Aquesta tesi consta de 4 estudis observacionals retrospectius de pacients candidats a ser cribrats per a infecció TB per pertànyer a grups de risc (contactes amb malalts

de TB activa, candidats a T-Bio i candidats a TR). Tots els estudis van ser dissenyats per avaluar els programes assistencials infermers de cribatge i tractament d'ITB gestionats per infermeres especialistes, en un país de baixa incidència de TB, i duts a terme a la Unitat Clínica de TB (UCTB) de l'Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) durant els anys 2006-2022:

1. Avaluem la cascada assistencial de diagnòstic i tractament d'ITB en tres cohorts de pacients amb risc de TB (contactes de malalts de TB activa, candidats a T-Bio i candidats a TR) cribrats per a infecció tuberculosa entre 2006-2020.
2. Avaluem les taxes de conclusió, el perfil de toxicitat del tractament i el desenvolupament de TB en pacients candidats a TR i T-Bios respectivament entre 2012 i 2020.
3. Determinem l'efectivitat de diferents estratègies diagnòstiques d'ITB per prevenir el desenvolupament de TB en candidats a T-Bio entre el 2012 i el 2020, i si aquesta hagués estat prevenible mitjançant cribatge periòdic sistemàtic.
4. Dissenyem un model predictiu d'ITB basat en la combinació de variables relacionades amb el cas índex, amb la persona exposada i amb les característiques de l'exposició, en contactes garbellats entre el 2007 i el 2022:

Resultats principals

1. A l'estudi número u vam identificar 6.126 persones (2.369 contactes de TB, 1.749 candidats a T-Bios i 2.008 candidats a TR). En total, 5.938 (96,9%) van assistir a l'avaluació, 5.872/5.938 (98,9%) la van completar i 1.624/1.847 (87,9%) van completar la prevenció. El grup biològics (aOR 2,32; IC 95%: 1,54-3,49) i trasplantament (aOR 1,82; IC 95%: 1,20-2,76) van presentar més probabilitats d'acudir a la primera cita, mentre que l'edat es va associar amb la finalització del procés d'avaluació (aOR 1,02; IC 95%: 1,003-1,04). El sexe femení (aOR 1,47; IC 95% 1,08-1,99) es va associar a la finalització del tractament.
2. A l'estudi dos 1.568 candidats a TR van ser remesos a la nostra unitat de TB per a la seva avaluació. Es va administrar TP a 385 pacients i 340 (88,3%) ho van completar. D'aquests, 89 (23,1%) van experimentar algun tipus d'intolerància i 27 ho van interrompre completament. Després d'una mitjana de seguiment de 45 mesos (1.426 pacients-any), 206 (53,5%) dels pacients tractats van rebre un TR. Només un pacient, que no va completar el tractament, va desenvolupar TB postrasplantament (7,01 casos per 10.000 pacients-any; IC95%, 0,35-34,59). 268 (69,6%) pacients van necessitar visites mèdiques o d'infermeria addicionals.

3. A l'estudi tres es van incloure 821 candidats a T-Bio i les indicacions més freqüents van ser malaltia inflammatòria intestinal (33%), artritis reumatoide (18,7%) i psoriasi (16,2%) i el 76,7% va rebre agents anti-TNF α . En total, 142 (17,3%) individus van ser diagnosticats de ITB. A més, 2 individus del grup PT-positiu/QFT-negatiu al 2n període van rebre prevenció. Finalment, 135 van completar el tractament (52,6% van rebre INH durant 6-9 mesos, 39,3% RH durant 3 mesos i el 6,7% RMP durant 4 mesos). Després d'una mitjana d'exposició de 36 mesos a T-Bio, es van produir 8 casos de TB, cap als 45 pacients del grup PT-Positiu/QFT-Negatiu on no es va indicar prevenció.

4. A l'estudi quatre es van incloure 678 contactes, 51,3% immigrants. El QFT va ser positiu en 156 (44,8%) immigrants i en 113 (34,2%) autòctons ($p=0,006$). L'anàlisi multivariant va identificar la procedència d'un país amb una incidència de TB superior a 47 casos per 10⁵ habitants (OR 0,853; IC95% 1,384-5,881), l'edat del cas índex (OR 0,987; IC95% 0,972-1,001), fumador actiu (OR 2,672; IC95% 1,287-5,546), la presència de radiologia cavitada (OR 1,678; IC95% 1,050-2,683), i el contacte íntim (OR 1,574; IC95% 0,934-2,654) com a factors associats a resultat positiu del QFT en població immigrant; i la cavitació (OR 2,466; IC95% 1,504-4,043), el contacte diari > 6 hores (OR 2,158; IC95% 1,328-3,509) i ser contacte fumador actiu (OR 1,695; IC95% 0,966-2,974) en la població autòctona. Les àrees sota la corba (ABC) del model predictiu van ser de 0,667 (IC95% 0,610-0,724) per a immigrants i 0,661 (IC95% 0,598-0,724) per a autòctons; i la seva concordança obtinguda a través de l'índex de Kappa va ser escassa ($K= 0,21$ i $0,18$, respectivament).

Conclusions.

1. L'èxit en l'avaluació i el tractament de la ITB és possible quan es realitza com a part d'un programa integral, basat en programes infermers, en unitats especialitzades en TB.
2. Els nostres resultats donen suport a un cribratge d'ITB en candidats a T-Bio basat exclusivament en el QFT, alhora que van en contra de la recomanació del re-testat periòdic sistemàtic en els no infectats en el cribratge pre-tractament biològic.
3. Finalment, els paràmetres utilitzats per prioritzar l'estudi de contactes tenen una capacitat predictiva d'infecció molt baixa en les persones exposades, i haurien de ser redefinits, atenent també les diferències entre autòctons i immigrants.

Paraules clau: Tuberculosi, Infecció tuberculosa, Prevenció, Infermera de pràctica avançada, Població de risc.

Resumen

Título: Prevención de la Tuberculosis en poblaciones de riesgo. Evaluación del proceso asistencial integrado, gestionado por enfermería especialista.

Introducción. Diagnosticar y tratar la infección tuberculosa (ITB) es primordial para erradicar la tuberculosis (TB). Sin embargo, el éxito de esta práctica dependerá en último término de que los pacientes completen el tratamiento preventivo (TP) o tratamiento de infección tuberculosa indicado.

Hipótesis. Los programas de detección y tratamiento de ITB en poblaciones de riesgo, en un área de baja incidencia de TB, basados en un proceso asistencial integrado y gestionado por enfermería especialista, son efectivos en términos de captura de población en riesgo, conclusión y seguridad del TP, y desarrollo de TB.

Objetivos.

1. Determinar la efectividad de un programa de detección y tratamiento de infección tuberculosa e infección de reciente adquisición, basado en un proceso asistencial integrado, y gestionado por enfermería especialista, en una unidad especializada de tuberculosis.
2. Conocer las tasas de adherencia al proceso diagnóstico-terapéutico de infección tuberculosa e infección de reciente adquisición, así como los factores asociados a pérdidas y abandonos en las diferentes etapas de la cascada asistencial.
3. Determinar las tasas de conclusión del tratamiento preventivo, la tolerabilidad y el perfil de toxicidad de éste, y el exceso de carga asistencial en el curso del proceso diagnóstico-terapéutico en pacientes candidatos a trasplante renal (TR).
4. Establecer la efectividad de diferentes estrategias diagnósticas de infección tuberculosa para prevenir el desarrollo de tuberculosis activa en pacientes candidatos a terapias biológicas (T-Bio).
5. Determinar si los pacientes que desarrollan tuberculosis en el curso de terapias biológicas hubiesen sido susceptibles de ser prevenibles mediante el cribado periódico sistemático en aquellos con un resultado pre-tratamiento negativo.
6. Determinar en qué medida el modelo utilizado habitualmente en la práctica clínica de estudio de contactos, basado en la combinación de variables relacionadas con el caso índice y las características de exposición, es capaz de predecir infección en los individuos expuestos.

Metodología. Esta tesis consta de 4 estudios observacionales retrospectivos de pacientes candidatos a ser cribados para infección TB por pertenecer a grupos de riesgo (contactos con enfermos de TB activa, candidatos a T-Bio y candidatos a TR). Todos los estudios fueron diseñados para evaluar los programas asistenciales enfermeros de cribado y tratamiento de ITB gestionados por enfermeras especialistas, en un país de baja incidencia de TB, y llevados a cabo en la Unidad Clínica de TB (UCTB) del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) durante los años 2006-2022:

1. Evaluamos la cascada asistencial de diagnóstico y tratamiento de ITB en tres cohortes de pacientes con riesgo de TB (contactos de enfermos de TB activa, candidatos a T-Bio y candidatos a TR) cribados para infección tuberculosa entre 2006-2020.
2. Evaluamos las tasas de conclusión, el perfil de toxicidad del tratamiento y el desarrollo de TB en pacientes candidatos a TR y T-Bios respectivamente entre 2012 y 2020.
3. Determinamos la efectividad de diferentes estrategias diagnóstica de ITB para prevenir el desarrollo de TB en candidatos a T-Bio entre 2012 y 2020, y si ésta hubiese sido prevenible mediante cribado periódico sistemático.
4. Diseñamos un modelo predictivo de ITB basado en la combinación de variables relacionadas con el caso índice, con la persona expuesta y con las características de la exposición, en contactos cribados entre 2007 y 2022.

Resultados principales

1. En el estudio uno identificamos 6.126 personas (2.369 contactos de TB, 1.749 candidatos a T-Bios y 2.008 candidatos a TR). En total, 5.938 (96,9%) asistieron a la evaluación, 5.872/5.938 (98,9%) la completaron y 1.624/1.847 (87,9%) completaron la prevención. El grupo biológicos (aOR 2,32; IC 95%: 1,54-3,49) y trasplante (aOR 1,82; IC 95%: 1,20-2,76) presentaron más probabilidades de acudir a la primera cita, mientras que la edad se asoció con la finalización del proceso de evaluación (aOR 1,02; IC 95%: 1,003-1,04). El sexo femenino (aOR 1,47; IC 95% 1,08-1,99) se asoció a la finalización del tratamiento.

2. En el estudio dos 1.568 candidatos a TR fueron remitidos a nuestra unidad de TB para su evaluación. Se administró TP a 385 pacientes y 340 (88,3%) lo completaron. De ellos, 89 (23,1%) experimentaron algún tipo de intolerancia y 27 lo interrumpieron por completo. Tras una mediana de seguimiento de 45 meses (1.426 pacientes-año), 206 (53,5%) de los pacientes tratados recibieron un TR. Sólo un paciente, que no completó el tratamiento, desarrolló TB

postrasplante (7,01 casos por 10.000 pacientes-año; IC95%, 0,35-34,59). 268 (69,6%) pacientes necesitaron visitas médicas o de enfermería adicionales.

3. En el estudio tres se incluyeron 821 candidatos a T-Bio y las indicaciones más frecuentes fueron enfermedad inflamatoria intestinal (33%), artritis reumatoide (18,7%) y psoriasis (16,2%) y el 76,7% recibió agentes anti-TNF α . En total, 142 (17,3%) individuos fueron diagnosticados de ITB. Además, 2 individuos del grupo PT-positivo/QFT-negativo en el 2º periodo recibieron prevención. Finalmente, 135 completaron el tratamiento (52,6% recibieron INH durante 6-9 meses, 39,3% RH durante 3 meses y el 6,7% RMP durante 4 meses). Tras una mediana de exposición de 36 meses a T-Bio, se produjeron 8 casos de TB, ninguno en los 45 pacientes del grupo PT-Positivo/QFT-Negativo donde no se indicó prevención.

4. En el estudio cuatro se incluyeron 678 contactos, 51,3% inmigrantes. El QFT fue positivo en 156 (44,8%) inmigrantes y en 113 (34,2%) autóctonos ($p= 0,006$). El análisis multivariante identificó la procedencia de un país con una incidencia de TB superior a 47 casos por 10⁵ habitantes (OR 0,853; IC95% 1,384-5,881), la edad del caso índice (OR 0,987; IC95% 0,972–1,001), ser contacto fumador activo (OR 2,672; IC95% 1,287-5,546), la presencia de radiología cavitada (OR 1,678; IC95% 1,050-2,683), y el contacto íntimo (OR 1,574; IC95% 0,934–2,654) como factores asociados a resultado positivo del QFT en población inmigrante; y la cavitación (OR 2,466; IC95% 1,504-4,043), el contacto diario > 6 horas (OR 2,158; IC95% 1,328-3,509) y ser contacto fumador activo (OR 1,695; IC95% 0,966-2,974) en la población autóctona. Las áreas bajo la curva (ABC) del modelo predictivo fueron de 0,667 (IC95% 0,610–0,724) para inmigrantes y 0,661 (IC95% 0,598–0,724) para autóctonos; y su concordancia obtenida a través del índice de Kappa fue escasa ($K= 0,21$ y $0,18$ respectivamente).

Conclusiones.

1. El éxito en la evaluación y tratamiento de la ITB es posible cuando se realiza como parte de un programa integral, basado en programas enfermeros, en unidades especializadas en TB.
2. Nuestros resultados apoyan un cribado de ITB en candidatos a T-Bio basado exclusivamente en el QFT, al tiempo que van en contra de la recomendación del re-testado periódico sistemático en los no infectados en el cribado pre-tratamiento biológico.
3. Finalmente, los parámetros utilizados para priorizar el estudio de contactos tienen muy baja capacidad predictiva de infección en las personas expuestas, y deberían ser redefinidos, atendiendo también a las diferencias entre autóctonos e inmigrantes.

Palabras clave: Tuberculosis, Infección tuberculosa, Prevención, Enfermera de práctica avanzada, Población de riesgo.

Introducción

1. Introducción

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa oportunista, cuyo agente etiológico fue identificado en 1882 por el Dr. Robert Koch, del cual deriva el nombre del bacilo que la causa (bacilo de Koch). Es la enfermedad más letal, devastadora y mortífera que acompaña inseparablemente a la humanidad desde hace miles de años, concretamente desde el neolítico, en la edad de piedra.^{1,2} Aunque la TB fue declarada como emergencia de salud mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993, aún persiste como una de las 10 primeras causas de muerte en el mundo, y, hasta la aparición de la COVID-19, ha sido la principal causa de muerte por un único agente infeccioso, superando al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El reservorio de la TB es casi exclusivamente humano. Su transmisión se produce esencialmente de persona a persona, por vía respiratoria, a través de aerosoles procedentes del tracto respiratorio de personas con enfermedad pulmonar, que al hablar, cantar, reír, estornudar, y sobre todo, toser, expulsan al exterior microgotas conteniendo el bacilo, inhalándolos aquellas personas que les rodean, pudiendo así resultar infectadas. En aquellas áreas geográficas donde es común la TB bovina o caprina, el ganado también podría actuar como reservorio, pudiendo transmitir la enfermedad por vía digestiva a través del consumo de leche o productos lácteos sin pasteurizar,³ o también por vía aérea a granjeros y ganaderos. La TB puede afectar a cualquier órgano, siendo la forma pulmonar la más frecuente. Sin tratamiento farmacológico efectivo, se estima que la mortalidad a los 10 años del diagnóstico es del 50%.^{4,5}

La TB es un grave problema de salud pública que compromete a millones de personas en todo el planeta, primordialmente en los países de renta media-baja, especialmente en las áreas más desfavorecidas. Pero también es una amenaza sanitaria en países de renta alta, especialmente entre los estratos más pobres y vulnerables de la población.^{6,7} El año 1991 representó un resurgir en el afán por controlar la enfermedad como consecuencia de una de las resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud, la cual había reconocido la infección como una de las principales enfermedades del mundo, tanto por su extensión como gravedad. Aunque la TB se puede curar y prevenir desde el descubrimiento, hace más de siete décadas, de los fármacos activos frente a

Mycobacterium tuberculosis, se estima que actualmente más de 10,6 millones de personas enferman anualmente, provocando más de 1,3 millones de muertes en todos los países y grupos de edad.⁸ Globalmente se da por supuesto que un cuarto de la población mundial está infectada de TB,⁹ y que entre el 5-10% de ellos enfermarán a lo largo de sus vidas, habitualmente en los primeros 5 años tras la infección,¹⁰ con potencial capacidad de contagio a los que les rodeen.¹¹

Dado que actualmente no existe una vacuna eficaz frente a la TB, el control mundial de la enfermedad depende principalmente de la detección precoz de los enfermos y de una pronta instauración del tratamiento eficaz; pero también de la identificación y tratamiento de la infección tuberculosa (ITB). El objetivo del tratamiento anti-tuberculoso es curar la enfermedad activa y eliminar la contagiosidad del enfermo, interrumpiendo así la cadena de transmisión de la infección, mientras que el objetivo del tratamiento de la ITB es impedir la progresión de la infección latente a enfermedad activa.

Durante la última década, la Estrategia Alto a la Tuberculosis, desarrollada para el periodo 2006-2015, pretendía detener y comenzar a invertir la incidencia de la enfermedad para 2015, y reducir la prevalencia y la mortalidad en un 50%, en comparación con la situación de referencia de 1990.¹² Tales objetivos se alcanzaron a tiempo. El año 2015 marcó, por tanto, un antes y un después en la lucha contra la TB, representando un periodo de transición de la estrategia Alto a la Tuberculosis a la nueva estrategia Fin de la Tuberculosis -The End TB Strategy-, que fue respaldada por las Naciones Unidas. La estrategia Fin de la Tuberculosis tiene como objetivo poner fin a la epidemia, disminuyendo la incidencia en un 80% y la mortalidad en un 90% para el año 2030, en comparación con los niveles del 2015. La meta 3.3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) busca poner fin a la epidemia de TB -además del SIDA, la malaria y otras enfermedades tropicales desatendidas-.¹³ El primer pilar de la Estrategia contempla por primera vez la prevención como medida imprescindible para lograr el éxito,¹⁴ y el recientemente divulgado Plan Global hacia el fin de la TB 2023-2030, en su capítulo 4, describe las acciones prioritarias para reforzar su prevención.¹⁵

Parece lógico que las estrategias a emplear en los países en desarrollo con altas tasas de incidencia no sean las mismas que en las regiones con baja endemia. En el primer caso, es imperativo centrarse en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad activa, mientras que, en el segundo, es recomendable dirigir los esfuerzos hacia la mejora de la finalización del tratamiento, con una perspectiva centrada en la prevención de la enfermedad. Es por ésto que la OMS trabaja adaptando sus estrategias para países de baja endemia.^{6,16}

Para lograr que la incidencia global de TB alcance valores inferiores a 100 casos por millón, y para seguir avanzando hacia la "pre-eliminación" -incidencia inferior a 10 casos por millón-, y la futura eliminación -<1 caso por millón de población- de ésta como problema de salud pública, los actuales países de baja incidencia requieren avanzar aún más hacia niveles inferiores. Teniendo en cuenta esta visión, la OMS establece nuevos objetivos y una estrategia modificada para este subconjunto de países. Con estas medidas, ya descritas hace 30 años, la pre-eliminación de la TB puede alcanzarse en los países de baja incidencia para 2035, mientras que la eliminación debería ser posible para 2050 o antes.¹⁷⁻¹⁹

La tasa de incidencia de TB había descendido a un ritmo medio anual del 1,5% desde el año 2000 hasta el inicio de la pandemia por coronavirus. En particular en la región europea, se observaba una disminución gradual en el número total de casos incidentes, con una tasa promedio anual del 3%. Pese a ello, la pandemia de Covid-19 ha tenido un impacto perjudicial en el acceso al diagnóstico y al tratamiento, y en la morbilidad. Según la OMS, los objetivos mundiales relacionados con la tuberculosis no están progresando conforme a lo previsto, y los progresos realizados hasta el año 2019 se han retrasado, estancado o invertido.^{15,20} Se estima que las interrupciones de la pandemia en 2020 y 2022 han causado un exceso de casi medio millón de muertes por tuberculosis, en comparación con el número de muertes que se hubiesen producido si se hubieran podido mantener las tendencias pre-pandémicas.⁸

Para la evaluación de las políticas de control de la TB, habitualmente se utilizan modelos matemáticos, influyendo éstos en la elaboración de presupuestos y nuevas estrategias. Estos modelos se desarrollan esencialmente llevando a cabo suposiciones sobre la

historia natural de la enfermedad y, si estas presunciones no son válidas, los resultados de estos modelos pueden estar sesgados.²¹ En la estimación de la enfermedad, los modelos matemáticos proyectaron una ralentización del ritmo de descenso de la incidencia, y un aumento en el número de fallecidos entre 2019 y 2021.¹ Sin embargo, una limitación importante de estos modelos reside en que no han tenido en cuenta el impacto que la pandemia ha dejado en otros determinantes de la enfermedad, como la desnutrición, la pobreza y otros factores asociados a la misma.

A nivel asistencial, no programático, los programas y protocolos de atención médica deben basarse en los principios de la atención centrada en el paciente y, una vez implementados, deberían ser evaluados periódicamente en un proceso dinámico que permitiese realizar las modificaciones necesarias para mejorarlos. Este proyecto se inició con la intención de evaluar la efectividad y evolución de los programas enfermeros de diagnóstico y tratamiento de infección tuberculosa en la Unidad Clínica de TB del Hospital Universitario de Bellvitge (UCTB), llevados a cabo en poblaciones de riesgo desde hace décadas, con la intención de conocer su efectividad y evolución a lo largo del tiempo.

1.1 La tuberculosis: de la exposición, a la infección y a la enfermedad

El agente etiológico de la TB comprende el complejo *M. tuberculosis*, constituido por diversas especies: *M. tuberculosis* -el más frecuente y patógeno-, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. orygis*, *M. microti*, y *M. canetti*.²²

Micobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporulada, con forma de bacilo, que mide 0.5 por 3 µm. Es neutra, no capta la tinción de Gram ni se tiñe con el alcohol ácido – denominándola ácido-alcohol resistente-, gracias a la enorme suma de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y otros lípidos que forman parte de su pared celular. Esta característica es la que le confiere la capacidad de impermeabilidad ante las amenazas externas, incluida su resistencia natural a la mayoría de antimicrobianos.^{22,23} Es muy resistente a las inclemencias del tiempo como el frío, la congelación y la desecación, condiciones en las cuales acostumbra a sobrevivir. No obstante, es tremendamente sensible al calor, a la luz solar y a la radiación

ultravioleta, condiciones que facilitan su muerte y la pérdida de su capacidad de transmisión. Cuando *M. tuberculosis* se encuentra en condiciones adversas, entra en un estado "latente" o "durmiente", siendo capaz de retrasar y paralizar su multiplicación con una velocidad de propagación que puede variar desde algunos días hasta muchos años. Se considera que esta propiedad permite la perpetuación de la endemia.²³ La TB puede afectar a cualquier órgano o tejido del cuerpo humano, pero la forma de presentación más frecuente e importante es la pulmonar.

La principal vía de transmisión de *M. tuberculosis* es la vía aérea, a través de la inhalación de microgotas, expulsadas al aire al toser, estornudar y hablar, que son capaces de permanecer suspendidas en el entorno durante horas y, tras ser inhaladas, alcanzar las vías respiratorias más distales. Con cada golpe de tos pueden ser expulsadas unas 3.000 microgotas con capacidad de contagio, las mismas que con cinco minutos de conversación, mientras que un estornudo puede generar un número muy superior.^{22,24} Las microgotas más grandes $>10\mu\text{m}$ -, a pesar de ser portadoras de una carga micobacteriana más elevada, debido a su mayor peso sedimentan o impactan en la vía aérea superior perdiendo su capacidad infectante. Las microgotas en aerosoles de 5-10 μm son el grupo que logran alcanzar la vía aérea más proximal, pero acabarán siendo eliminadas por el sistema ciliar al no encontrar allí las condiciones idóneas para su replicación. Las microgotas con capacidad infecciosa real son las de 1-5 μm , que contienen aproximadamente entre uno y cinco bacilos/microgota, al ser capaces de alcanzar los alveolos. Se cree que para que se produzca la infección, al menos de 10 a 200 microgotas deben lograr su objetivo de llegar a la vía aérea más distal.²³ Otras vías de transmisión de la enfermedad, como el contagio a través de la piel o de la placenta, son infrecuentes y actualmente no tienen relevancia epidemiológica.²²

Se estima que únicamente un 10% de las personas infectadas llegarán a desarrollar la enfermedad; y como veremos a continuación, la mitad de ellos, lo hará tempranamente durante los 18 meses siguientes a la primoinfección, mientras que la otra mitad puede llegar a desarrollarla a lo largo del resto de su vida, incluso décadas después de la exposición. El riesgo es mucho más elevado en niños y en población inmunocomprometida.^{22,25,26}

Nuestro sistema inmunitario, una vez expuestos a *M. tuberculosis*, es capaz de prevenir la infección en algunas personas a través de la respuesta inmunitaria innata, mientras que en otras no es posible, desarrollándose enfermedad clínica. A pesar de la existencia de bacilos viables en el organismo, en la mayoría de los infectados la infección permanecerá en estado latente o no activo, no desarrollando nunca enfermedad tuberculosa activa. Si bien es cierto que esta clasificación dicotómica tradicional entre enfermedad “activa” y “latente” - del todo insuficiente para comprender la complejidad de la infección tuberculosa - en nuestros días está siendo, como mínimo cuestionada y puesta en duda, tal y como veremos más adelante. El riesgo de pasar de una ITB a una TB activa está relacionado con la virulencia de la cepa de *M. tuberculosis*, con la susceptibilidad del huésped (malnutrición, inmunocompetencia), con el nivel de contagiosidad del enfermo (baciloscopia o existencia de cavitación en el parénquima pulmonar) y con las condiciones de la exposición (duración y tipo de contacto).

El desarrollo de la enfermedad desde la inhalación del bacilo dependerá de la evolución seguidamente detallada. Cuando las gotitas infecciosas son inhaladas y logran alcanzar las vías respiratorias altas, las de mayor tamaño -más grandes y pesadas- son expulsadas por el sistema ciliar,²² aún así, parte de ellas se abren camino hasta llegar con éxito a los alveolos, donde inicialmente se encuentra con los macrófagos alveolares inespecíficos, que frecuentemente son suficientes para impedir la infección. Esto es lo que sucede con las personas que se exponen, pero no se infectan, por lo tanto, no quedará memoria de esta ofensa en su sistema inmune.

Cuando el macrófago inespecífico no puede contener la progresión del bacilo, los linfocitos T (sub-población CD4) migran al pulmón donde producen interferon (IFN- γ) y TNF- α que activan el sistema monocito-macrófago, fagocitando al bacilo y aislándolo a través de un proceso de invaginaciones de membrana. El proceso culmina con la formación de fagosomas, produciendo, mediante la liberación de citocinas, una respuesta inflamatoria localizada dependiente de la célula dendrítica, la cual dará lugar a la formación del granuloma, la estructura tisular definitoria de la TB. La función del granuloma es contener la infección, aislando al bacilo y evitando su expansión. En el interior del granuloma se produce una necrosis interna al reducir el pH, y privación de

oxígeno, imposibilitando de esta forma la replicación bacteriana. Los polimorfonucleares se desplazarán también al foco de infección para colaborar con la acción bactericida y contribuir en la creación de los granulomas, al igual que los linfocitos NK-natural killers, produciendo IFN- γ y activando, a su vez, más macrófagos.²² Pero los bacilos pueden sobrevivir en su interior en forma latente. Históricamente, se pensaba que el granuloma tuberculoso beneficiaba al principalmente al hospedador al "amurallar" los bacilos de *M. tuberculosis* del resto del pulmón. En tiempos recientes, no obstante, se considera cada vez más que los granulomas pueden, asimismo, ofrecer un entorno propicio para el *M. tuberculosis*.²⁷

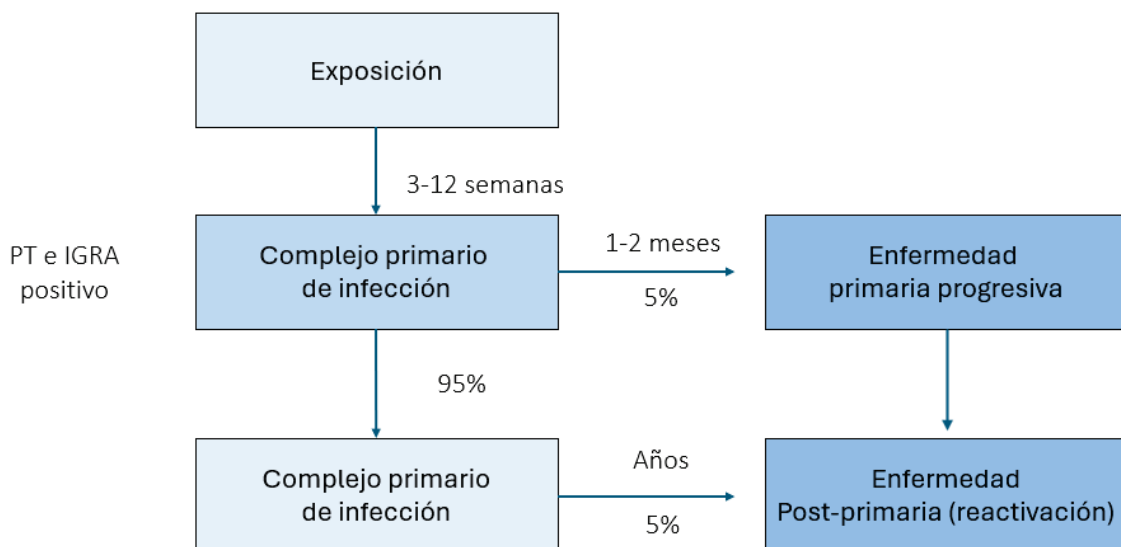
Si los bacilos consiguen interrumpir la maduración del fagosoma emprenderán su replicación fragmentando el macrófago, liberando los bacilos en su interior. A partir de este punto, los macrófagos infectados y las células dendríticas presentadoras de antígenos viajarán a través del sistema linfático a los ganglios linfáticos mediastínicos locales, desde donde se propagará la infección, especialmente a zonas bien oxigenadas. Una vez activado este sistema se habrá producido la infección y el sujeto infectado siempre guardará memoria expresándose como positivo en una prueba de tuberculina (PT).^{22,23,28}

Una vez han transcurrido de dos a cuatro semanas de la infección, el hospedador humano pone en marcha dos tipos de respuesta. La primera es una hipersensibilidad de tipo retardada, la cual daña los tejidos promoviendo la destrucción de los macrófagos no activados que contienen *M. tuberculosis* en proliferación. La segunda es una respuesta mediada por células, que activa los macrófagos para eliminar las bacterias. La existencia de este equilibrio dinámico entre estas dos respuestas es la que puede conducir, por un lado a la progresión de la TB ocasionando enfermedad tuberculosa primaria, o por el otro a la contención del *M. tuberculosis*, produciendo un estado de infección asintomático donde la gran mayoría de los bacilos adoptarán un estado de latencia en el que pueden permanecer hasta el final de la vida del hospedador, aguardando a que éste pueda debilitarse años después, reactivándose y dando lugar a lo que denominamos TB post-primaria o de reactivación.^{22,23}

De la totalidad de infectados únicamente alrededor del 10% de éstos desarrollarán en algún momento enfermedad activa; progresando la mitad de ellos durante los 18 meses posteriores a la primoinfección, y la otra mitad lo hará a lo largo de la vida.^{22,29,30} (figura 1)³¹ El riesgo de progresión a enfermedad activa y de la incidencia de TB activa es mayor en determinados grupos de riesgo: contactos tuberculosos de edad avanzada y niños, trabajadores sanitarios y estudiantes, personas infectadas por el VIH, pacientes en diálisis, inmigrantes procedentes de países con una elevada carga de TB, pacientes que inician un tratamiento con agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF- α), personas que consumen drogas ilícitas, presos, personas sin hogar, receptores de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, pacientes con silicosis, pacientes con diabetes, personas que consumen alcohol de forma nociva, fumadores activos y personas con bajo peso.²⁵

Sin tratamiento la enfermedad tuberculosa es altamente mortal, y según estudios realizados en la era preantibiótica se estima que un 33% de los enfermos fallecerían durante el primer año de enfermedad, y el 50 % restante durante los 5 años siguientes, alcanzando una mortalidad superior al 50% a los 10 años del diagnóstico.^{4,5,22}

Figura 1. Historia natural de la tuberculosis



Fuente: D. Shingadia. Ther Adv Respir Dis. 2012.³¹

La TB pulmonar primaria acostumbra a revelarse poco después de la primoinfección. Puede cursar de forma asintomática, o manifestarse en sus inicios con fiebre y dolor pleurítico ocasional. Una vez padecida la infección inicial -foco de Ghon- es frecuente la presentación de adenopatías hiliares o paratraqueales transitorias, pudiendo aparecer conjuntivitis o eritema nodoso en extremidades inferiores.²² Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas en las primeras fases evolutivas, indiferenciables de otras patologías, lo que provoca retrasos en el diagnóstico y por lo tanto en su tratamiento, y produciendo tanto un aumento de la morbilidad y de las secuelas como consecuencia, como un incremento de la posibilidad de contagio a otras personas.³² El cuadro clínico clásico consiste en afectación del estado general con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, astenia, anorexia, malestar general y debilidad. En el 90% de los casos la enfermedad cursa acompañada de tos, que con frecuencia en sus inicios acostumbra a ser no productiva, pero que posteriormente puede acompañarse de esputo purulento y ocasional presencia de trazas de sangre. En un 20%-30% de los enfermos la clínica puede cursar con hemoptisis, y aproximadamente en otro 10%-20% puede evolucionar de forma asintomática.^{22,32-34}

La TB extrapulmonar se localiza más comúnmente, y por orden de frecuencia, en los ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. La patogenia es la misma para todos los tejidos, pero sus manifestaciones clínicas variarán en función de los órganos afectados.²² La TB en su forma miliar, consistente en una diseminación hematogena de bacilos tuberculosos, es probablemente la forma más grave de presentación. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, teniendo en cuenta cuál sea la localización predominante. En buena parte de los casos la sintomatología inicial incluye fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. A menudo cursa con tos y otros síntomas respiratorios relacionados con la afectación pulmonar, siendo posible además la existencia de molestias abdominales^{22,32} En pacientes con coinfección por el VIH, en los que la TB extrapulmonar es más frecuente, es más habitual un patrón semejante a la TB primaria con presencia de infiltrados intersticiales difusos y sutiles, poca o ninguna cavitación, derrame pleural y linfadenopatía intratorácica.^{22,32,34}

Históricamente han sido muchos y muy variados los procedimientos y métodos de diagnóstico de la TB. Posiblemente el primer procedimiento objetivo fuera la percusión torácica, desarrollada por Leopold Auenbrugger en 1761 -redescubierta en 1797 por Jean Nicolas Corvisart, médico de Napoleón-, que junto con la auscultación, desarrollada por Laënnec en 1818 con el descubrimiento del estetoscopio, fueron considerados los métodos diagnósticos más fiables para las enfermedades del tórax hasta la aparición en 1895 de los rayos X, descubiertos por Wilhelm Conrad Röntgen.³⁵

El aspecto esencial para el diagnóstico de la TB es mantener persistentemente un elevado índice de sospecha sobre la enfermedad. Es recomendable considerar la posibilidad de tuberculosis pulmonar en cualquier paciente que presente sintomatología respiratoria de más de 2-3 semanas de evolución, así como en pacientes con hemoptisis, sea cual sea la duración de la misma.³³ La clínica, la anamnesis y una exploración física exhaustiva resulta fundamental para efectuar el diagnóstico. En función de la forma de presentación de la enfermedad podemos ayudarnos de otro tipo de exploraciones complementarias. En la TB pulmonar las técnicas radiológicas son de gran ayuda, acostumbrando a encontrar en ellas infiltrados o cavernas apicales, adenopatías paratraqueales e hiliares, atelectasias segmentarias o derrame pleural.³³ Para ayudarnos en el diagnóstico de la TB extrapulmonar podemos contar con otro tipo de pruebas de imagen como ecografías, tomografía axial computerizada o por emisión de positrones, resonancia magnética, o incluso pruebas invasivas, como biopsias o punciones, para obtener material histológico.

En cualquier caso, la confirmación del diagnóstico radica en la identificación del agente etiológico en una muestra biológica. Su confirmación siempre precisa de estudio microbiológico, mediante la baciloscopia, el cultivo, y a través de técnicas moleculares (PCR) de diagnóstico rápido, permitiendo además el estudio de la sensibilidad *in vitro* a los fármacos antituberculosos.^{22,32-34,36} Los ensayos de liberación retardada de interferón-gamma y la PT ayudan en el diagnóstico de TB mediante la detección de infección tuberculosa, aun cuando entendemos que un resultado positivo por sí solo no desempeña ningún papel en el diagnóstico de la enfermedad activa.

El tratamiento de la TB tiene dos objetivos fundamentales: 1) eludir la morbilidad y muerte por enfermedad activa, y al mismo tiempo prevenir la aparición de resistencia a medicamentos, y 2) interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad logrando eliminar la capacidad de contagio de los enfermos.²² El tratamiento de la TB debe realizarse mediante la asociación de, al menos, tres fármacos con actividad bactericida -capacidad de disminuir rápidamente el número de microorganismos viables convirtiendo al paciente no infeccioso- y esterilizante -facultad de destruir la totalidad los bacilos esterilizando los tejidos afectados, evitando con ello la capacidad de recidivas-, durante un mínimo de seis meses.^{22,37}

La pauta estándar de tratamiento de la TB consiste en una fase inicial de dos meses con Rifampicina (RMP), Isoniacida (INH), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB) (2RHZE), seguida de una segunda fase de mantenimiento de cuatro meses de duración con los dos primeros fármacos (4RH).³⁷⁻³⁹ La necesidad de asociar al menos tres o cuatro fármacos, y los seis meses de duración mínima de los actuales tratamientos, pueden causar problemas con la adherencia, y como consecuencia de estos tratamientos incompletos o inadecuados pueden desarrollarse resistencias.⁴⁰ Se recomienda utilizar preparados farmacológicos con combinaciones a dosis fijas, dada su mayor facilidad de administración y de prevención de desarrollo de resistencias al tomarlas correctamente todas juntas.^{38,39} Actualmente hay disponibles en el mercado diferentes presentaciones con distintas combinaciones farmacológicas de dos (RH), tres (RHZ) y cuatro fármacos (RHZE).³⁸ Esta pauta estándar de 4 fármacos alcanza tasas de curación del 90%-95%.³⁴ Aunque, como hemos dicho, para curar la TB precisamos únicamente de tres fármacos activos, iniciar tratamiento específico con la pauta de cuatro fármacos está justificada, y recomendada, para cubrir la potencial existencia de resistencia primaria a la INH, cuya sensibilidad es desconocida en el momento de iniciar el tratamiento.

Tratamientos más cortos y eficientes podrían resultar en una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes, además de facilitar una recuperación más rápida. Recientemente, la OMS ha aprobado un protocolo de tratamiento con una duración de cuatro meses para niños con TB multisensible no extensa, consistente en dos meses con RHZE seguidos de dos meses más de RH.^{30,41} Del mismo modo los CDC, a través del

Estudio 31/A5349, han aprobado un régimen de tratamiento diario que incluye altas dosis de Rifapentina (P) y Moxifloxacino, junto con INH y PZA, con una duración de 4 meses. Este nuevo protocolo plasma por primera vez un régimen de tratamiento para TB multi-sensible de menos de seis meses.⁴²

La aparición de cepas de *M. tuberculosis* que han desarrollado resistencias a los fármacos representa un importante impedimento para el control de la enfermedad. Podemos encontrar TB resistente a la RMP (TB-RR) causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la RMP; tuberculosis multi-drogo resistente (TB-MDR) causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la RMP y a la INH, como mínimo; y tuberculosis extremadamente farmacorresistente (TB-XDR) causada por cepas resistente a cualquier fluoroquinolona y como mínimo a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de a la multirresistencia.⁴³

Se estima que la carga de TB resistente a fármacos se ha incrementado entre 2020 y 2021, con 450.000 nuevos casos, presentando la TB-XDR una tendencia creciente.¹ Según la OMS, en la región europea en 2019 el 22,5% de los casos de TB pulmonar que inicialmente fueron diagnosticados y declarados como TB-MDR finalmente se confirmaron como TB-XDR.⁴⁴

Con respecto a la pauta estándar, las pautas de tratamiento farmacológico mediante regimenes alternativos son menos eficaces, más tóxicas, implican una mayor duración del tratamiento, unos costes más elevados y, sobre todo, ofrecen peores resultados en relación a las tasas de curación y/o recaídas,³⁷ debiendo de ser estas pautas individualizadas y guiadas por las pruebas de sensibilidad.^{23,33} Por lo tanto, parece primordial el desarrollo de nuevos fármacos con un alto poder esterilizante que puedan reducir significativamente la frecuencia o duración del tratamiento, intentando en primer lugar lograr una mayor adherencia al proceso terapéutico, y en segundo lugar evitando el desarrollo de resistencias.^{40,45} En este sentido, se están logrando avances continuos en el desarrollo de nuevos fármacos antituberculosos, esto incluye tanto la reciente aprobación de nuevas fórmulas, como fármacos que han sido reconocidos durante décadas a los que se les ha encontrado recientemente nuevas aplicaciones terapéuticas. Entre los fármacos aprobados en los últimos años para su administración

combinada como parte de la terapia en TB resistente disponemos del delamanid, la bedaquilina y el pretomanid ocupando un papel destacado. Entre los antibióticos que están siendo reutilizados actualmente en la práctica clínica para el tratamiento de la TB contamos con la antileprosa clofacimina, carbapenémicos (como el meropenem, ertapenem o imipenem), el linezolid, y las fluoroquinolonas.^{39,46,47}

1.2 Visión histórica de la tuberculosis

1.2.1 Origen y evolución de la tuberculosis

Plaga blanca, tisis, consunción, peste blanca, o mal del rey son ejemplos de los múltiples nombres que se han hecho servir para denominar a la TB, infección producida por una bacteria del género *Mycobacterium*, que tiene su origen hace 150 millones de años, evolucionando hasta convertirse en patógeno humano hace ya 3 millones de años.^{48,49}

El rastreo de la TB puede concretarse hasta hace 8.000 años en Atlit Yam, un antiguo poblado neolítico sumergido entre 8 y 12 metros por debajo del nivel del mar en el Mediterráneo, situado frente a la costa de Atlit (Israel), donde la bacteria fue identificada en restos óseos de una madre y su hijo sepultados en aquella localización.² Todavía en nuestros días no existe consenso sobre la cronología de la TB; sí en cambio en cuanto a su origen geográfico, el cual se ubica en el Este de África, y desde donde se extendería a otras regiones con las primeras migraciones humanas. Datos actuales sugieren que el *M. tuberculosis* data de al menos hace 40.000 años, no obstante no se dispone de documentación que lo acredite, no siendo posible, por lo tanto, datarlo con seguridad antes del periodo prealfarero del neolítico.⁵⁰ La paleopatología ha permitido encontrar los vestigios más antiguos de la TB a través de hallazgos patológicos y moleculares obtenidos de esqueletos y momias egipcias y precolombinas de la cultura Paracas (predinásticas algunas, otras datadas en el 3.300 a.C. en la dinastía XXI), confirmando la presencia del bacilo, al encontrarse signos de patología tuberculosa en estos restos humanos.^{51,52} Existen registros escritos de distintas civilizaciones que hacen mención a una enfermedad con alto grado de consunción asociada a hemoptisis. Es posible que la primera “cita bibliográfica” en relación a la TB se halle en los libros del *Antiguo Testamento*, en los cuales se hace referencia a una enfermedad consuntiva que

aquejó al pueblo judío durante su estancia en Egipto. Otros documentos como el *Código de Hamurabi* o el *Papiro de Ebers*, datados en el año 1.550 a.C., describen una afección que presenta la forma clínica de la TB, o una “consunción pulmonar asociada a adenopatías cervicales” que perfectamente podría constituir la primera descripción del cuadro clínico de una TB pulmonar.^{53,54} Algunas representaciones artísticas del Antiguo Egipto manifiestan deformidades vertebrales que podrían asemejarse a lesiones tuberculosas. La enfermedad era una constante en la Antigüedad clásica. En la India se calificaba a los tísicos como impuros, prohibiendo a los brahmanes casarse con una mujer en cuya familia hubiera algún afectado por la enfermedad.³⁵ En la Grecia clásica la tisis se confundía con otras alteraciones como el empiema y la pleuresía. En la medicina helenística y romana la persistencia de la tisis era constante como enfermedad común, encontrando descripciones extremadamente precisas de la enfermedad ya en este periodo, como las formuladas por Galeno: “fiebre vespertina, sudoración, laxitud, dolor torácico y la hemoptisis como signo patognomónico”.³⁵ El conocimiento de la TB apenas varió con el transcurso de los años, hasta el siglo XVII. Los clínicos árabes catalogaron esta patología como una enfermedad generalizada de carácter contagioso. En el transcurso de la Época Medieval, y durante buena parte de la Edad Moderna, en Francia e Inglaterra se popularizó la creencia del poder sanador del rey mediante “el toque real”, dirigido inicialmente a cualquier tipo de TB, restringido más adelante a la escrófula, término que se refiere específicamente la TB linfática cervical.^{35,55,56}

La naturaleza infectocontagiosa de la enfermedad la describió por primera vez el médico italiano Girolam Fracastoro (1478 – 1553) en la Edad Media, en el libro *De contagionibus*, adelantando una visión rudimentaria de la teoría microbiana.⁵⁷ Tiempo después el médico inglés Richard Morton en 1698 fue el primero en acuñar el vocablo “tuberculosis” en su creación titulada: *Ptisiología*, en la que detalla las cavernas pulmonares y las diferentes formas de presentación de la enfermedad por edades. Silvius, en el S.XVII, relacionó los tubérculos o nódulos descubiertos en diversos tejidos de necropsia con los síntomas de tisis que el paciente había padecido en vida, y John Forherhill en 1770 relata la meningitis tuberculosa, a la vez que Sir Percivall Pott define la espondilitis tuberculosa o su epónimo Mal de Pott, en 1779 y 1782 respectivamente. Laënnec estableció formalmente la conexión existente entre los signos físicos

detectados mediante el estetoscopio y los hallazgos anatomopatológicos específicos de las necropsias que él mismo efectuaba.⁵⁸ Identificó y reconoció que los tubérculos y el exudado gelatinoso y caseoso eran manifestaciones de la misma enfermedad, no correspondiendo a distintas entidades, como se presumía en aquellos tiempos. Posteriormente Schönlein en 1839, adoptaría también dicho término fundamentado en la palabra tubérculo, en relación a las lesiones típicas de la afección tuberculosa.^{54,58-60}

Tal y como se ha señalado, a finales del S.XIX ya se habían identificado diferentes manifestaciones de la enfermedad (TB osteoarticular, vertebral o mal de Pott, genitourinaria, la laríngea, etc). Jean Antoine Villemin, en 1865 comenzó sus experimentos sobre la transmisión de la enfermedad concluyendo que la TB era una entidad infecciosa propia, y que su agente desencadenante era inoculable. En el momento en que Robert Koch inició su investigación sobre el agente causal de la TB en 1881, ya estaba familiarizado con los trabajos experimentales de Villemin.

En 1882, el Dr. Koch describe un pequeño bacilo, difícil de teñir y de visualizar en tejido enfermo, y de muy lento crecimiento, descubrimiento por el cual recibiría el Premio Nobel de Medicina en el año 1905. En 1890 desarrolló una sustancia que presuntamente podía prevenir el crecimiento del bacilo tuberculoso, la llamada *Tuberculina* o *Linfa de Koch*. Cientos de médicos e innumerables enfermos en búsqueda de un tratamiento curativo asistieron a su presentación en Berlín, abarrotando hospitales, clínicas y hospicios, y provocando graves problemas de salud pública en la ciudad. Pero la gran mayoría de los enfermos a los que se les inoculó el preparado desarrollaron importantes síntomas sistémicos como reacción posterior, abandonando irremediabilmente la idea de sustancia curativa.

El desarrollo de nuevas técnicas para la administración de la tuberculina derivó en tiempos futuros en un importante signo de valor diagnóstico, aunque su mecanismo de acción no pudo explicarse hasta que von Pirquet definió el concepto de alergia en 1903, y concibió la “cutirreacción de von Pirquet” en 1907. Un año más tarde, Mantoux perfeccionó dicho método, administrando una cantidad específica de tuberculina, medida con precisión, y administrada a una profundidad conocida. Los respondedores positivos sólo mostraron una induración de la piel en el lugar donde se había

administrado la inyección intradérmica.⁶¹ Al observar que esta reacción únicamente sucedía si el paciente había estado en contacto con el bacilo, se puso de manifiesto que no identificaba únicamente enfermedad, sino la infección.⁵ En la década de 1930, la estadounidense Florence Seiber ideó un derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) mejorado de la tuberculina.⁶² La técnica desarrollada por Mantoux y el nuevo PPD todavía se utilizan en la actualidad como método diagnóstico, sin haber sufrido prácticamente cambios en casi 90 años.⁶³

La primera mitad del S.XIX se considera la época dorada del Romanticismo. La TB se convirtió en la enfermedad de moda, estableciéndose una curiosa relación entre la enfermedad y belleza. Las profundas alteraciones que la enfermedad ocasionaba en el cuerpo, lejos de estigmatizar a la mujer, dieron con un nuevo canon de belleza, la *belleza tísica*, de intenso atractivo sexual.^{64,65} Por aquella época el ideal de belleza se correspondía con una naturaleza enfermiza y delicada, donde la debilidad, la languidez, la palidez cérea, la consunción y emaciación exteriorizaban el sufrimiento, expresado a través, tanto del cuerpo como de un rostro con presencia de largas y finas pestañas, piel fina y pálida, rubor en las mejillas e intensidad febril en ojos y labios. Este semblante estuvo estrechamente relacionada con el canon de belleza que se impuso en aquella época, envolviendo la TB en un áurea de misticismo y espiritualidad.^{35,65} Además, la enajenación y los delirios intensificados por la enfermedad en sus etapas terminales se asociaron con una sublime y más elevada manifestación de la creatividad artística. Se consideraba la muerte como una liberación y no había mayor aspiración para un escritor, pintor o artista que fallecer de esta dolencia. Como ejemplo de aquella idea tenemos al eternamente joven poeta romántico inglés John Keats, fallecido a los 26 años, a las heroínas de óperas como *La Bohème* o *La Traviata*, a los hermanos Preston, Amadeo Modigliani, Franz Kafka, Moliere, Fryderyk Chopin, Niccolò Paganini, o al famoso escritor ruso, médico de profesión, Antón Chejov.⁶⁶ Se pensaba también que la tisis se trataba de una condición hereditaria que afectaba principalmente a acaudalados ricos, jóvenes y mujeres.⁶⁴

A mediados del S.XIX hay un cambio de actitud frente a la enfermedad, perdiendo el misticismo y apoderándose el miedo de la sociedad. Para finales de siglo la TB pasó de

estar relacionada con el Romanticismo y la anhelada belleza a estarlo con la miseria, la penuria y la marginalidad. Ya no era una dolencia de acaudalados nobles, sino que afectaba principalmente a la clase trabajadora. Las elementales y perniciosas condiciones de vida de la Revolución Industrial, el hacinamiento en las casas, factorías, talleres, escuelas y ejércitos, las malsanas y rudimentarias condiciones de vida con humedades, estancias sin luz ni ventilación, la subóptima y escasa alimentación derivada de los bajos salarios que avocaban al trabajador al alcoholismo, las inacabables jornadas superiores a 10 o 12 horas de niños, adultos jóvenes y mujeres, sin descanso ni vacaciones y sin ninguna protección ante la enfermedad, posicionaron a la TB en el primer puesto de la clasificación de mortalidad en la segunda mitad del S.XIX. En Europa su máxima incidencia se alcanzó entre 1780 y 1880, cien años marcados por el apogeo del éxodo de los campesinos a las ciudades como consecuencia de la industrialización, que convirtieron a la TB en la enfermedad más mortífera para los adultos jóvenes. En Inglaterra la TB alcanzó su nivel más elevado en los últimos años del siglo XVIII, donde en el Londres de 1799 una de cada cuatro muertes era debida a la TB.⁶⁴ En Europa occidental el máximo apogeo de la enfermedad ocurrió a comienzos del siglo XIX, y a finales del mismo siglo en Europa Oriental y América. En Estocolmo, Hamburgo y en toda Europa, al igual que en la capital británica, a finales del S.XVIII uno de cada cuatro fallecimientos era debido a esta enfermedad, llegando a alcanzar entre los 800 y los 1.000 casos por cada 100.000 habitantes al año.^{29,67} En París la mortalidad por TB en los barrios marginales e insalubres donde la clase trabajadora vivía de forma hacinada era de 104 por 10.000 habitantes, mientras que en los Campos Elíseos era tan sólo de 11 por 10.000.⁶⁴ Estos datos aportaron información muy valiosa para motivar las primeras reivindicaciones obreras, e inspirar las primitivas intervenciones de urbanismo.

Durante ese período, la incesante propagación mundial de la TB a lo largo de todo el globo terráqueo demandaba estrategias globales. En octubre de 1920, representantes de los 31 países reunidos en el gran anfiteatro de la Sorbona de París, acordaron la creación de un organismo internacional que centralizara toda la experiencia en la lucha contra la enfermedad. De esta manera nació la Unión Internacional contra la Tuberculosis.⁶⁵

La TB comenzó a decrecer a principios del siglo XX de forma directamente proporcional al progreso relacionado con el nivel de vida (trabajo, vivienda, nutrición e ingresos), mucho antes de la aparición de los fármacos antituberculosos.²⁹ El desarrollo de mejoras en las condiciones sociales, laborales o de habitabilidad entre otras, la inmunidad de rebaño debida a la selección natural de una población genéticamente más resistente, y la mejora de la -hasta entonces- más que exigua alimentación han sido algunas de las hipótesis que se han barajado para explicar este descenso.⁶⁷

1.2.1.1. Era pre-antibiótica del tratamiento de la tuberculosis

Hasta la época de antibioticoterapia, el tratamiento de la TB se basaba en el reposo, alimentación abundante, la climaterapia y el ejercicio al aire libre. Se llevaban a cabo técnicas como la colapsoterapia a través del pneumotórax artificial, la toracoplastia -ablación más o menos completa de las costillas, rompiendo la solidez de la caja torácica provocando su depresión-, realizada por primera vez en 1885, la neumolisis extrapleurale -separación del pulmón y las dos pleuras de la caja torácica-, realizada en 1893 la parálisis transitoria o permanente del nervio frénico impidiendo el movimiento del diafragma del lado afectado en 1911, o la escalenotomía -sección de los músculos escalenos-, entre otras.

Durante este periodo de la era preantibiótica la institución asistencial por excelencia del enfermo tísico inicialmente fue el sanatorio, destronado años más tarde por la aparición de los dispensarios y preventorios. Probablemente la iniciativa llevada a cabo por George Bodington representó el primer sanatorio moderno de esta era, al fundar un centro sanatorial en Sutton Coldfield en 1836, el cual fue convertido en un asilo poco después. Los sanatorios antituberculosos surgieron del concepto de la curación de la TB mediante la vida al aire libre, en régimen de descanso, a través de una sobrealimentación, en determinados climas y a cierta altura.^{68,69} Inicialmente fueron establecimientos pensados para gente adinerada, ya que los pobres no podían costearlos. En 1863, Hermann Brehmer inauguró el Brehmersche Heilanstalt für Lungenkranke en Görbersdorf (Sokołowsko), Silesia -actualmente Polonia-, que poco después se convertiría en el prototipo de sanatorio que se establecería en toda Europa,

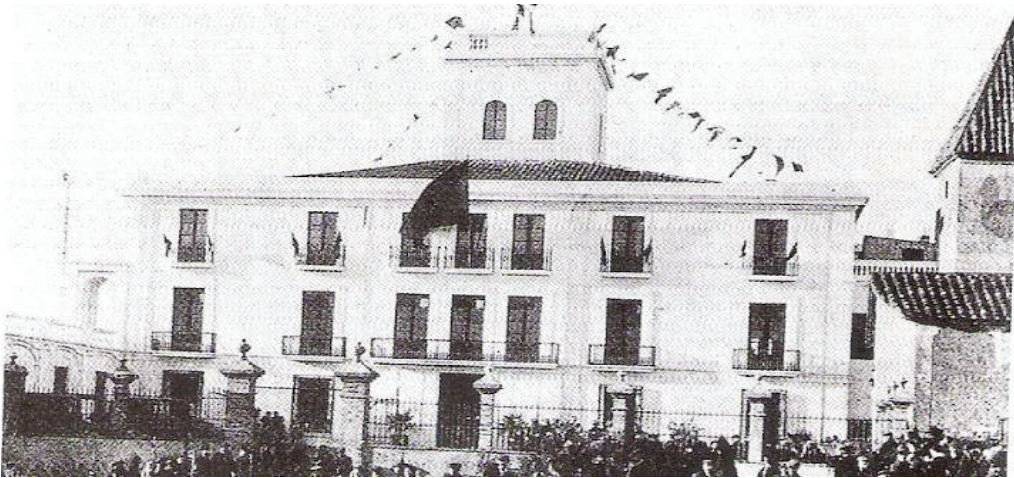
extendiéndose también a los Estados Unidos.^{54,64} Edward Livingstone Trudeau inauguró el primer sanatorio antituberculoso en los Estados Unidos en 1885. Uno de los grandes sanatorios alemanes fue el fundado por Otto Walther en Nordrach, en la Selva Negra, en 1889. En Gran Bretaña, el primer establecimiento dedicado exclusivamente a la TB pulmonar al aire libre fue el Royal Victoria Hospital, de Edimburgo, fundado en 1894. En este país, los sanatorios tuvieron un gran auge, y en 1913 ya disponían de 52 centros sanatoriales dedicados a la TB. En España, el primer gobierno republicano inició un plan sanatorial que con posterioridad proseguiría el régimen franquista. El primer sanatorio antituberculoso de carácter privado se inauguró en el balneario de Busot, en Alicante, en el 1897,³⁵ mientras que el primero de carácter popular fue el sanatorio de Porta Coeli en Valencia, que abrió sus puertas en 1899.^{70,71} En Cataluña no se abrió el primer sanatorio antituberculoso hasta el 1910. En el año 1947, nuestro país llegó a disponer de 52 sanatorios antituberculosos pulmonares y cuatro centros más considerados como sanatorios marítimos, todos ellos públicos, además de diversos centros privados concertados, alcanzando un total de 10.660 camas públicas donde lograr acoger a los enfermos de TB.⁷² Como ejemplos de sanatorios encontramos, el sanatorio marítimo de Calafell, el sanatorio de la Mare de Déu de Montserrat en Torrebonica, o el sanatorio del Montseny (figuras 2, 3 y 4).⁷¹

Figura 2. Sanatorio marítimo de Calafell



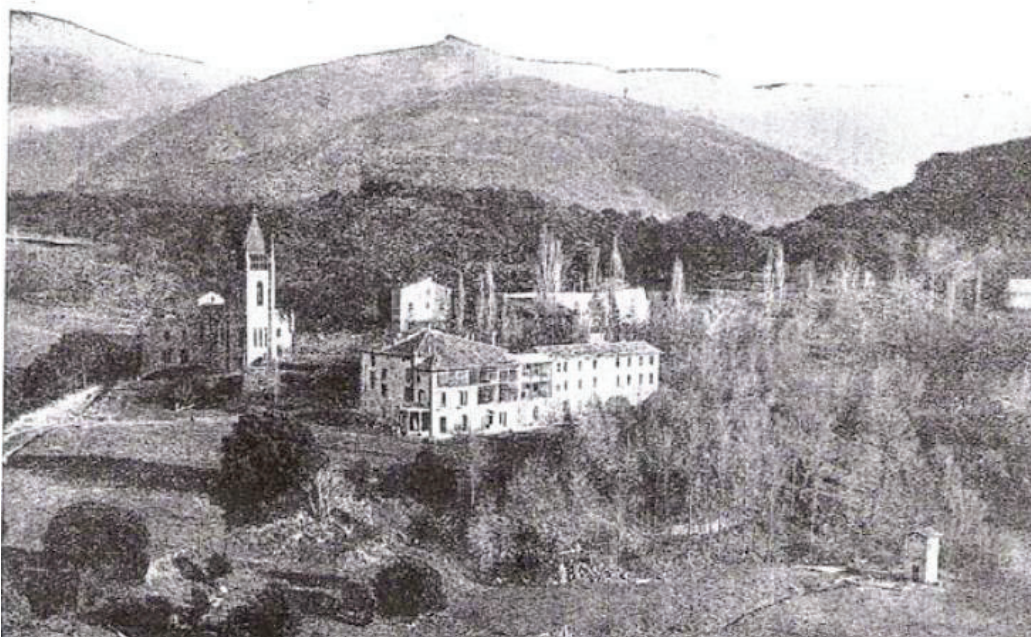
Fuente: Miret i Cuadres. 2011.⁷¹

Figura 3. Sanatorio de la Mare de Déu de Montserrat, en Torrebonica (1911)



Fuente: Miret i Cuadres. 2011.⁷¹

Figura 4. Sanatorio del Montseny



Fuente: Miret i Cuadres. 2011.⁷¹

Pese a la construcción de sanatorios privados y públicos, miles de tuberculosos no recibían atención sanitaria. Para ellos fueron fundados los dispensarios antituberculosos, con un propósito preventivo, a través de la instrucción del enfermo y la difusión de medidas preventivas.^{64,70} Este tipo de instituciones se popularizaron de inmediato desde que Sir Robert Philip fundó el primer dispensario en Edimburgo, en 1887.⁷⁰ EL objetivo de estos centros era la identificación y detección de los casos de TB

en sus estadios más primitivos, para evitar las manifestaciones clínicas de la enfermedad a través de tratamientos preventivos y prácticas de carácter higiénico. A través de los dispensarios se realizaban visitas domiciliarias a los tuberculosos, se les educaba instruyendo a enfermos y familiares sobre normas de higiene para la vivienda, insistiendo en la importancia de estancias aireadas y soleadas, permitiendo entrar la luz del sol, y enseñando cómo barrer sin levantar polvo, y a desinfectar y usar correctamente las escupideras para evitar contagios. Además, se seleccionaba a los afectados que debían ingresar en sanatorios antituberculosos -los casos que se consideraban curables-, y en hospitales, si fueran valorados como incurables.³⁵ El dispensario prototipo fue el inaugurado por Calmette en Lille, en el año 1901, y su modelo se difundió rápidamente por toda Europa, incluyendo España, en donde ese mismo año se abrió el primer centro en Madrid.⁶⁴ Con los dispensarios apareció una figura de gran relevancia, que se extendió mundialmente, la Enfermera Visitadora. Recorriendo los barrios más marginales, la enfermera visitadora tenía como misión identificar posibles tuberculosos, a la vez que proporcionaba educación sanitaria y medidas higiénicas tanto a enfermos como a familiares, persuadiendo a éstos últimos a consultar en los dispensarios, remitiéndoles allí de manera preventiva.^{64,70,71} En 1915 fue el primer año en el que se dispuso de datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística (INE). Según el INE España disponía de 43 dispensarios antituberculosos, a través de los cuales cerca de 15.000 personas fueron atendidas a lo largo de ese año.⁷³

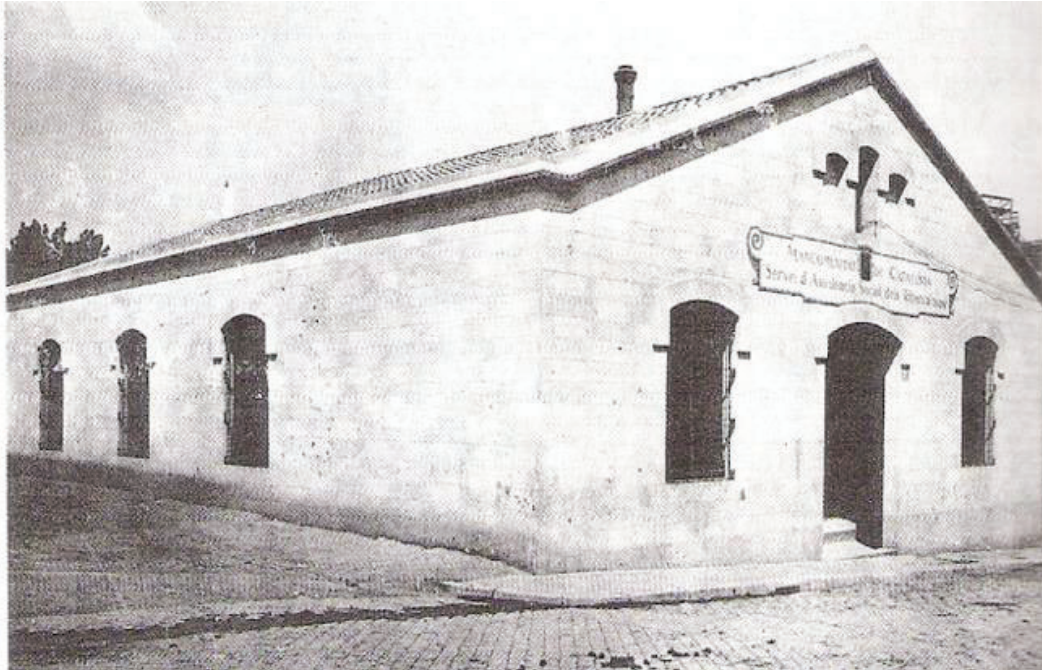
En España, como en Europa, el dispensario fue la institución central encargada del diagnóstico precoz de la TB y de la educación sanitaria de la población.^{64,70,74} Su principal objetivo era la prevención y el control de esta enfermedad social.⁷⁴ En 1903 se establece en Madrid la Asociación Antituberculosa Española (AAE), organizando la lucha contra la TB a través de estas instituciones dispensariales.⁷⁰ Ese mismo año la Asociación se incorporó al Bureau Central Internacional para la lucha contra la Tuberculosis, fundado en Berlín en el 1902 y que en 1905 pasaría a llamarse Asociación Internacional contra la Tuberculosis. La AAE, desde su creación en 1903, basó su estrategia antituberculosa en los dispensarios, generalmente de carácter benéfico, por lo que habitualmente no contaban con personal auxiliar, como enfermeras, tanto clínicas como visitadoras, y los médicos que trabajaban ejercían dicha labor de forma “altruista”. Después de la

proclamación de la II República, se produjo un cambio cuando el Estado edificó los primeros dispensarios estatales con empleados de plantilla, modificando la estructura y permitiendo contar con técnicos y auxiliares con dedicación exclusiva.⁷⁰

En Cataluña, el Patronato de Cataluña abrió el primer dispensario antituberculoso en Barcelona en 1904 en el Paseo San Juan, a semejanza del de Calmette en Lille. Era gratuito, y proporcionaba medicinas, facilitaba alimentos e investigaba las viviendas y las formas de vida de los enfermos. En 1908 se abrió un segundo dispensario en la Travesera de Gracia. El Dr. Víctor Soley Geli encarnó el impulso de los dispensarios en Cataluña.⁷¹ En 1910, el Hospital Clínic abrió una sala con 14 camas, la cual se convertiría en la primera unidad de aislamiento y tratamiento de hombres tuberculosos, de la que el Dr. Luis Sayé se hizo cargo. Posteriormente se abriría también una para mujeres. El Dr. Sayé se convirtió en el tisiólogo más importante de la primera mitad del S.XX en Cataluña. Muy vinculado a la medicina francesa, y amigo personal de Calmette, realizó una estancia en el Instituto Pasteur.

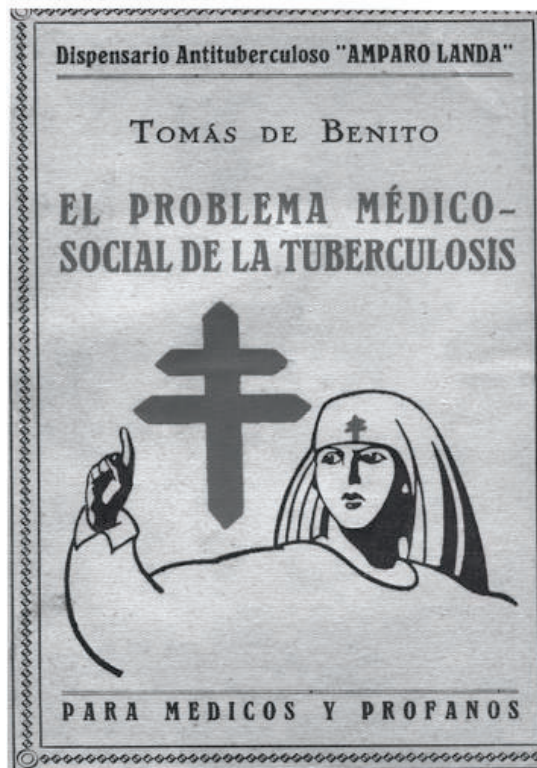
El Servei d'Assistència Social dels Tuberculosos de Catalunya fundó el dispensario en la calle Radas de Barcelona en 1921, siendo merecido destacar que fue el primero en remunerar a sus trabajadores (figura 5). El Dr. Sayé fue nombrado director del centro, y desde su inicio contó con cinco enfermeras para el servicio y cuatro enfermeras visitadoras.^{70,71} Sus objetivos fueron extensos y ampliamente variados, reclamando la contribución de otras organizaciones para impulsar lo que llamarían “elementos de contención de la enfermedad” como promover reformas en las viviendas de los barrios marginales, introducir el drenaje del subsuelo, canalizar la conducción -tanto de agua potable como de aguas residuales-, fomentar la inspección en centros escolares, y la educación higiénica en general. El dispensario era el elemento clave para el control de la enfermedad en Cataluña. Entre las funciones del dispensario se encontraba la búsqueda activa de enfermos y su diagnóstico, la distribución de éstos en las distintas instituciones disponibles, la realización de encuestas epidemiológicas, y sobre todo la realización de lo que hoy entendemos como estudios de contactos del enfermo tuberculoso. La educación sanitaria y los consejos higiénicos facilitados por las enfermeras de los dispensarios antituberculosos, tanto a enfermos como a familiares y convivientes, ostentaba suma importancia (figura 6).

Figura 5. Dispensario antituberculoso de la Calle Radas.



Fuente: Miret i Cuadras, 2011.⁷¹

Figura 6. La mujer como educadora social



Fuente: Sauret. SEPAR 2015.⁶⁵

El dispensario realizaba un examen sistemático de todos los miembros de la familia de los tuberculosos y realizaba una búsqueda activa de casos nuevos enviando enfermeras visitadoras a sus hogares para identificar fuentes desconocidas de contagio, como longevos familiares o convivientes con tos crónica, que normalmente no eran visitados en ningún lugar y que podrían ser la fuente de la enfermedad en la vivienda, ya que habían estado inadvertidos durante mucho tiempo. Este establecimiento, con la figura de las enfermeras visitadoras a la cabeza, rápidamente adquirió un gran prestigio y diagnosticaba más de la mitad de aquellos ciudadanos que enfermaban de TB en Barcelona, y lo que es más significativo, los declaraba. Luís Sayé creó el Servicio de Enfermeras Visitadoras, figura inexistente en España hasta el 1932. Se trataba de enfermeras debidamente instruidas que visitaban personalmente los domicilios de los pacientes con el principal objetivo de establecer medidas preventivas educando y adiestrando, tanto a enfermos como a convivientes. Desarrollaban informes donde dejaban reflejada información relativa al hábitat familiar y a sus costumbres, a las condiciones de vida, a los medios económicos, y a las características y estado de la vivienda, así como al número de personas que habitaban en ella, realizando incluso pequeños bocetos en los cuales representaban la distribución del hogar, e invitando a familiares y convivientes a acudir a la consulta preventiva, en el dispensario.⁷⁵ La vacunación antituberculosa (BCG) era una más de las actividades que desarrollaban las enfermeras de los dispensarios. Fue introducida en España en 1924 por el Dr. Lluís Sayé, amigo personal de su descubridor. La falta de un plan nacional de vacunación en nuestro país hasta el 1948, tras la celebración del I Congreso Internacional de BCG (Bacillus Calmette-Guérin) en París, vino motivada, principalmente, por la Guerra Civil española y el exilio de Sayé. En enero de 1949, se estableció la Comisión Nacional de Vacunación Antituberculosa con BCG como resultado de este primer congreso, la cual puede considerarse como el primer antecedente directo de El Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis (PNET).^{64,76}

El dispensario de la calle Radas en Barcelona en poco tiempo resultó pequeño, y obsoleto, y acabó trasladándose en 1936 a la calle Torres y Amat, a un nuevo centro creado y diseñado por el Grupo de Arquitectos y Técnicos Catalanes para el Progreso de la Arquitectura Contemporánea (GATCPAC), pasando a llamarse Dispensario Central de

la Lucha Antituberculosa, el cual desarrolló su actividad asistencial controlando la TB en la ciudad de Barcelona durante cincuenta y seis años.

Con el tiempo, los dispensarios urbanos emprendieron su movilización también hacia las zonas rurales, a través de equipos ambulantes e instrumentos portátiles como aparatos transportables de rayos X. Enseñaron medidas higiénicas a través de conferencias, disertaciones y coloquios, publicaciones, cartelería, folletos e impresos, y realizaron cribados de TB con PT y exámenes radiográficos. Existían también los preventorios, instituciones ubicadas en pleno campo o a las afueras de las ciudades en donde los niños con sospecha de infección tuberculosa, o los que habían convivido con un tuberculoso, eran estudiados y sometidos a una vida higiénica al aire libre, a la helioterapia, y ocasionalmente se les facilitaba educación durante algunas horas al día.

En 1962, España deseaba unirse a la Comunidad Económica Europea en un contexto sociopolítico marcado por la propaganda, la necesidad de apertura del régimen y la búsqueda de reconocimiento internacional. La TB era el problema más importante de salud pública en España. Fue en ese contexto, cuando las autoridades sanitarias españolas impulsaron el PNET entre 1965 y 1972, adoptando el modelo de lucha antituberculosa que había triunfado previamente en Europa. El PNET se inició el 1 de marzo de 1965, mediante la instauración de equipos enfermeros, organizados conforme el modelo de intervención holandés.⁷⁶ Se podría afirmar que estas enfermeras especializadas en TB constituyeron el origen, aún sin reconocer, de lo que en el futuro sería la especialización de la enfermería.⁶⁵ Figura que emerge como demanda social con la función de mejorar el diagnóstico, tratamiento y la calidad de vida de los enfermos de TB y de sus allegados, tareas que, como veremos casi un siglo después, les son propias a las enfermeras de práctica avanzada (EPA) que aparecen en la sociedad actual por razones similares .

Podría argumentarse que el cierre de muchos sanatorios privados y públicos remotos fue consecuencia de la aceleración del proceso que ya estaba en marcha, debido a otros factores tales como la consolidación del dispensario como principal institución asistencial tuberculosa con programas de detección de nuevos casos, tratamiento de casos activos, educación sanitaria, mejora de las condiciones de vida, etc. Pero es

innegable que hacia 1950-1954 se originó un repentino declive en el indicador clave, la tasa anual de mortalidad.⁶⁸ Otra causa del declive de los sanatorios antituberculosos fue el aumento del coste de la asistencia médica que se realizaba en ellos. Originalmente fueron las instituciones menos costosas, ofreciendo un mínimo de asistencia sanitaria, pero los avances médicos los transformaron en instituciones mejores equipadas con el consecuente incremento de costes. El declive final de los sanatorios antituberculosos se debió, irremediablemente, al descubrimiento de la quimioterapia específica y a la consolidación del dispensario como elemento fundamental en la lucha contra la enfermedad.

1.2.1.2. Era antibiótica del tratamiento de la tuberculosis

La Estreptomicina fue el primer fármaco que demostró actividad frente a *M. tuberculosis*. Fue descubierta por Selman Abraham Waksman en 1944,⁷⁷ lo que le valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1952. Este descubrimiento está considerado como el inicio de la era moderna del tratamiento de la TB. Sin embargo, los ensayos iniciales en humanos revelaron signos de toxicidad en el nervio auditivo y vestibular, probablemente debido a la poca purificación del fármaco. La estreptomicina provocaba también alteraciones alérgicas sobre quienes la manipulaban, mayoritariamente las enfermeras, produciendo entre ellas extensos eccemas y edema de Quincke. El mayor contratiempo de la estreptomicina fue el desarrollo de resistencias poco después de tratar pacientes que inicialmente habían mejorado. Se necesitaba con urgencia otro fármaco acompañante diferente. La incorporación del ácido para-amino-salicílico (PAS) solventó esta contrariedad, comprobándose que la coadministración de ambos fármacos de manera conjunta retardaba o evitaba la aparición de resistencias. Sin embargo, todavía era preciso otro fármaco que, además de ser eficaz, fuera barato, fácil de administrar y, deseablemente, sin efectos secundarios. No se produjo una innovación significativa en este aspecto hasta el 1952, cuando se descubrió la INH, un medicamento con acción bactericida, barato, que se administraba por vía oral, sin aparente toxicidad, que pasó a administrarse simultáneamente junto a los dos anteriores.^{78,79} En 1955, la estrategia farmacológica para tratar la tuberculosis se enfocaba en la combinación de INH, Estreptomicina y PAS de manera conjunta y prolongada, lo que se convirtió en la

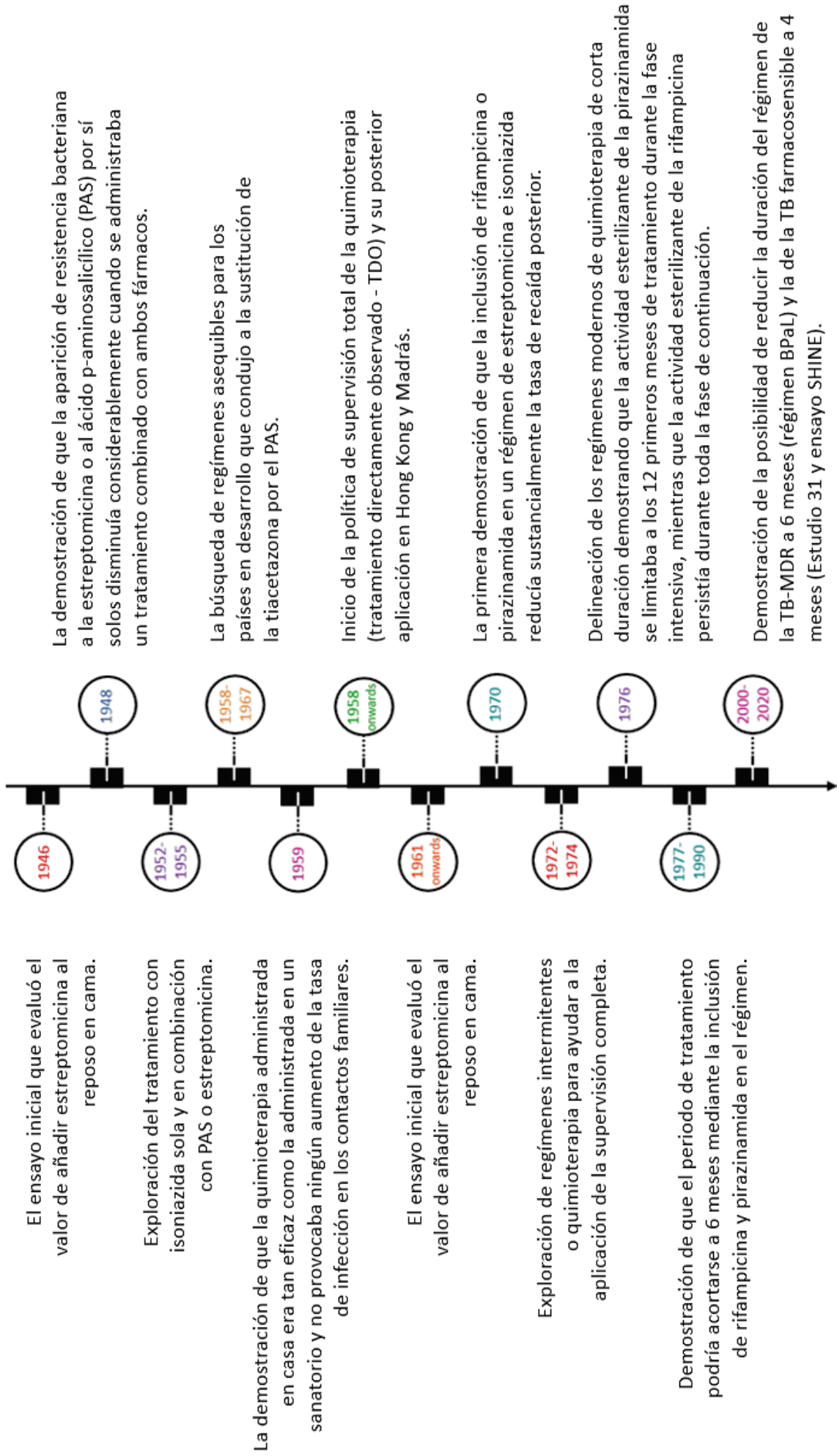
única terapia exitosa para lograr una cura completa de la enfermedad. El gran éxito de la INH en el tratamiento de la enfermedad, llevó a realizar los primeros estudios en animales para promover un tratamiento preventivo de TB.⁸⁰ Tres años después de su inicio, en el 1957, se emprendieron los ensayos clínicos en humanos, cuyos resultados fueron presentados durante la década de los 60 en numerosos acontecimientos, confirmando el valor preventivo de la INH.⁸¹⁻⁸⁷ Por fin, el control eficaz de la TB parecía haberse hecho realidad.

Durante los años posteriores persistió la búsqueda de nuevos fármacos, hasta que en 1966 y en los años 70 aparecieron el EMB y la RMP como nuevos fármacos prometedores, presentando mejores resultados, evitando resistencias, acortando sensiblemente el tratamiento de la enfermedad a nueve meses, y reduciendo los nuevos casos de TB.⁸⁸ La incorporación de la PZA (ya descubierta a finales de la década de los 40) al régimen de primera línea, combinada a dosis más bajas de las inicialmente testadas, junto con la INH y la RMP, permitió reducir la duración del tratamiento a seis meses.⁸⁹

Entre la década de los 50-60 se generalizó el uso de los fármacos antituberculosos, con una repentina caída de la tasa de mortalidad y de casos nuevos.⁶⁴ Estos novedosos tratamientos resultarían en la curación de la enfermedad, convirtiendo al enfermo rápidamente en no infeccioso,⁹⁰ lo que convertía la TB en una enfermedad curable y no crónica, como se consideraba hasta entonces. Las interminables estancias en desterrados sanatorios y hospitales para personas moribundas, sentenciadas como incurables, se convirtieron en historia, vaciando esas enormes y costosas instalaciones e impulsando todavía más el diagnóstico, tratamiento, control y prevención de la TB en los dispensarios antituberculosos ubicados en el interior de las ciudades (Figura 7).

El conjunto de todas estas mejoras se tradujo en un descenso tan significativo de la incidencia de la enfermedad que incluso se llegó a pensar en su potencial erradicación en la década de los setenta. La aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y el posterior síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) a comienzos de los ochenta, acabó con estas expectativas y la vinculación de ambas dolencias, aún en nuestros días, es un binomio habitual que representa un importante desafío.^{35,91}

Figura 7. Principales hitos en el desarrollo de la quimioterapia moderna de la TB.



Fuente: Migliori. Presse Med. 2022.⁸⁷

El futuro de la TB parece más incierto todavía debido a la aparición de las resistencias a los antibióticos. Hace setenta años, no existía un tratamiento que pudiera curar la enfermedad, pero en el día de hoy ya existen cepas de tuberculosis resistentes a todos los antibióticos de primera línea. La aparición de TB farmacorresistente en todas sus formas, como la resistencia a la RMP (R-R), la TB multi-drogo resistente (TB-MDR) resistente a RMP + INH, o la TB extremadamente resistente (TB-XDR) descrita más recientemente, supone una amenaza adicional para el control de la enfermedad.^{92,93} La OMS, que desde 1997 publica un resumen anual sobre TB, reporta en su último informe un aumento de la existencia de resistencias¹ y publica en los últimos años un catálogo donde recoge las mutaciones existentes del complejo *M. Tuberculosis* y su asociación con la farmacorresistencia.⁹⁴

Por si no fueran suficientes las amenazas a las que nos enfrentamos para contener a la TB, a finales de 2019 aparece en el mundo una nueva infección con origen en Wuhan (China), originada por un nuevo coronavirus (conocido como SARS-Co-V-2)⁹⁵. Hasta el momento de redactar este manuscrito, la OMS ha informado de más de 7 millones de muertes reportadas en todo el mundo. La pandemia del coronavirus (denominada como COVID-19) amenaza con poner en riesgo los recientes progresos logrados en la reducción de la carga mundial de TB, revirtiendo los mismos. La disminución observada en el número de notificaciones de casos de TB durante los años 2020 y 2021 sugieren que el número de personas no diagnosticadas ha aumentado, lo que probablemente conducirá, en un futuro cercano, a un aumento del número de fallecidos por TB, con una mayor transmisión de la enfermedad.¹ Según los modelos predictivos utilizados, el número de personas que desarrollarán TB aumentará en más de 1 millón al año entre 2020 y 2025. La OMS prevé que el impacto económico de la pandemia degradará como mínimo dos de los determinantes cardinales en la incidencia de la TB: el Producto Interior Bruto (PIB) per cápita y la desnutrición. El impacto en los medios económicos y de sustento derivado de la pérdida de ingresos o del desempleo podría, del mismo modo, acentuar el número de personas con TB y los hogares que se enfrentan a costes catastróficos.²⁰

Tanto la TB como sus determinantes tienen un impacto a nivel mundial, sin embargo, todos y cada uno de ellos (las resistencias antibióticas, el VIH o la infección por COVID-19, por ejemplo) han sido y serán más acusados en los países de rentas bajas, cebándose especialmente con los más desfavorecidos, produciendo mayores daños y más muertes. Es por ello por lo que estos factores representan un grave problema emergente, para una patología socialmente reemergente.

1.2.2 La tuberculosis como enfermedad social

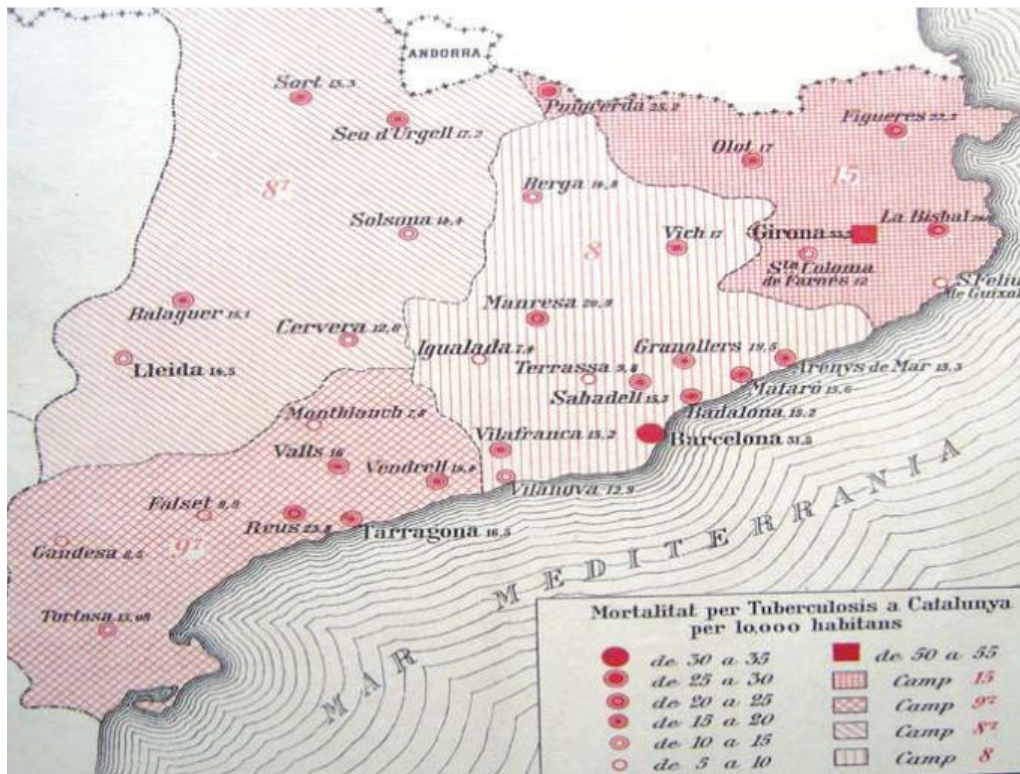
Entendemos por enfermedad social aquella que, o bien por el gran número de afectados supone un problema social, o bien debido a que los motivos que la desencadenan poseen su origen en hechos y determinantes sociales. La TB cuenta con ambos elementos a la vez.⁹⁶ Durante los primeros años del siglo XX la TB, junto con la sífilis y el alcoholismo, alcanzaron la categoría de enfermedades sociales por su gran extensión y por sus graves consecuencias en el conjunto de la población.⁶⁶

La TB tiene la capacidad de contagiar a toda la población de manera uniforme; no obstante, no todos los individuos infectados desarrollarán la enfermedad. Varios son los factores que influyen en la contención de la infección tuberculosa, o en su desarrollo y progresión a enfermedad activa. La vulnerabilidad a la TB está directamente influenciada por factores de riesgo vinculados con elementos sociales que favorecen su desarrollo como el nivel adquisitivo, la nutrición, la higiene, las condiciones laborales y de vivienda, etc. Podemos decir que la vulnerabilidad social es uno de los factores de riesgo que más influye en la exposición y en la progresión de la infección. Es por ello que un mejor conocimiento de los determinantes sociales asociados al desarrollo de TB en poblaciones vulnerables posibilita implementar una prevención y un control de la enfermedad más ajustado a las necesidades de esta población. Se debe llevar a cabo un enfoque global multisectorial y equitativo, abordando los determinantes sociales de la misma a nivel mundial. Aunque la TB ha convivido con la humanidad desde hace miles de años, no es hasta a partir del siglo XVIII cuando, coincidiendo con la revolución industrial, se ceba con los más vulnerables y desposeídos. A lo largo del siglo XIX, la industrialización, con el abandono de las zonas rurales y la migración masiva hacia las

áreas urbanas causaron una propagación sin precedentes de la enfermedad en toda Europa, agravando la relación existente entre TB y problemática social.⁹⁷ La TB constituye una importante causa de mortalidad en poblaciones de bajo nivel socioeconómico y de alta preocupación en países desarrollados, representando un fuerte prejuicio y/o estigma social y cultural. Impera donde existe miseria y, aunque afecta a personas de todas las regiones, edades, niveles socioeconómicos y culturales, se ceba especialmente entre los más desposeídos.^{23,98}

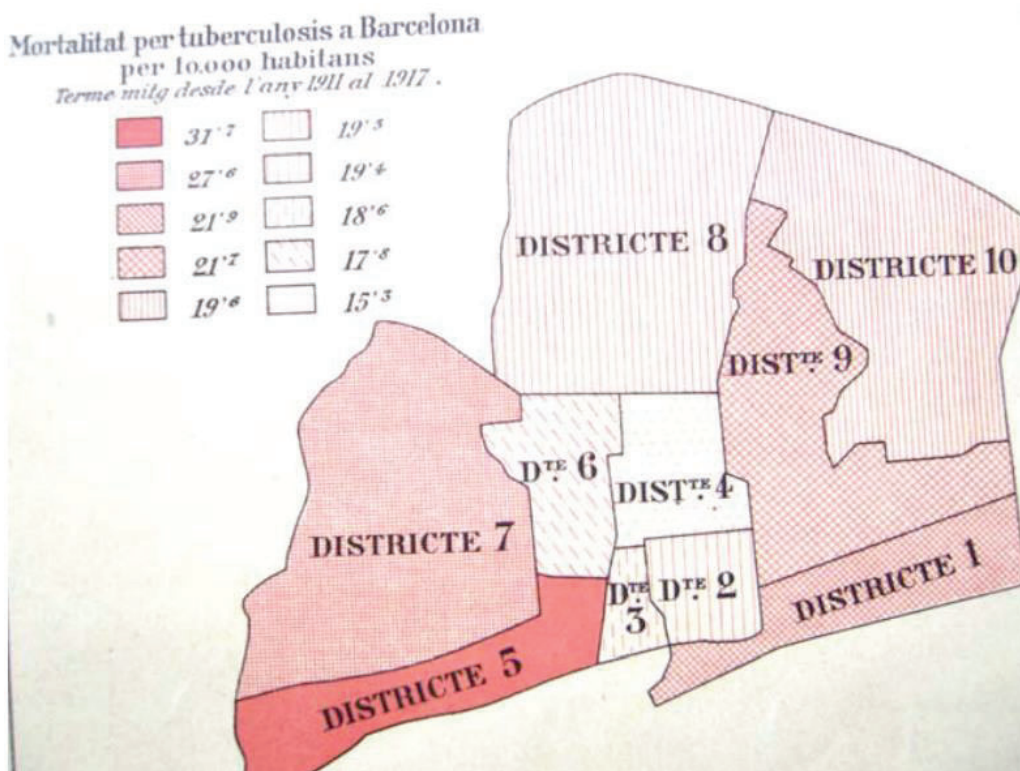
La mala alimentación, el hacinamiento, las deficientes y penosas condiciones laborales y de vivienda, y el consumo de alcohol y drogas aumentan tanto el riesgo de reactivación de infecciones remotas como el de adquisición de nuevas enfermedades, entre ellas la TB.⁹⁰ Tanto su elevada frecuencia como su acusada incidencia sobre la clase obrera motivó que fuera calificada como enfermedad social, y es que la realidad era que en Europa, de cada 100 enfermos de TB, 80 correspondían a la clase trabajadora de entre quince y treinta y cinco años.^{74,97} Tendremos que esperar hasta el inicio del S.XX para poder disponer de los primeros estudios monográficos sobre TB que incorporasen indicadores sociales, como desempeñó Comenge y Ferrer en sus “Estudios demográficos de Barcelona” publicados en la Gaceta Médica Catalana a partir de 1901, concluyendo en ellos que *“en los distritos de mayor densidad, pobreza y descuido es donde más se produce el contagio”* (Figuras 8-10).^{71,96,99} Por el contrario, las mejoras socioeconómicas y la quimioterapia bien administrada fueron las dos medidas que más influyeron en la disminución de la incidencia de TB en las ciudades del norte y centro de Europa en el siglo XX. Esto explica por qué la gran mayoría de los países desarrollados lograron una importante reducción de su incidencia, no siendo igual en los países en desarrollo, confirmándonos reiterativamente la existencia de factores condicionantes como la pobreza y las condiciones socioeconómicas, y dejando por lo tanto de manifiesto que el alcance de la pobreza en el mundo se corresponde con la huella de la TB.^{1,23}

Figura 8. Mortalidad por tuberculosis en Cataluña x 10.000 habitantes (1911-1917)



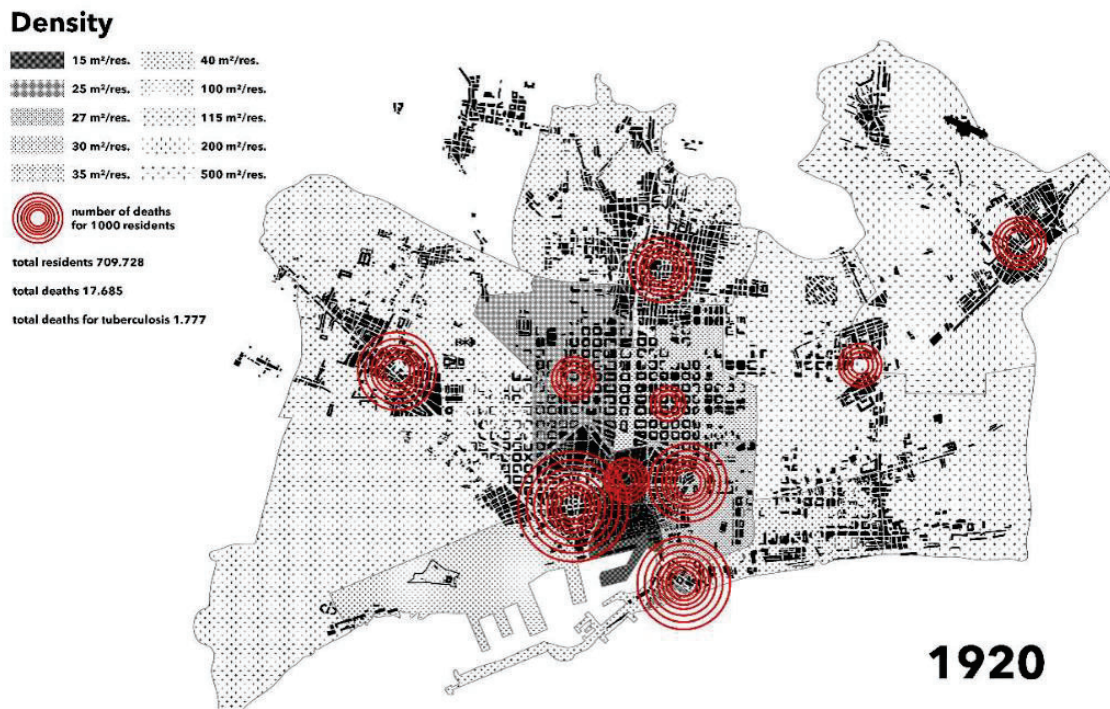
Fuente: Miret i Cuadras 2011.⁷¹

Figura 9. Mortalidad por tuberculosis por distritos en Barcelona (1911-1917)



Fuente: Miret i Cuadras. 2011.⁷¹

Figura 10. Muertes por tuberculosis según la densidad de los diferentes barrios de Barcelona.



Fuente: P. Amargós. 2020.⁹⁹

El término enfermedad social está íntimamente ligado con el concepto de desigualdad en salud, alcanzando este último mayor protagonismo desde la declaración de Alma-Ata,¹⁰⁰ pero siendo un factor de interés que ha llamado la atención a lo largo de la historia, como se ha observado desde la época de Hipócrates -460 –377 a. C, en su obra clásica, *“Doctrina sobre la influencia del medio ambiente y las condiciones de vida sobre la salud de las personas”*, y por los aportes de Galeno en el siglo II al plantear *“La vida de muchos hombres es afectada por las particularidades de su ocupación, de la pobreza o de la esclavitud”*.¹⁰¹

En el siglo XVIII, Johann Peter Frank fue de los primeros en contemplar los aspectos económicos y sociales como factores relevantes para la salud de la colectividad, manifestando que *“la miseria era la madre de las enfermedades”*, y proponiendo medidas gubernamentales para la protección de los individuos.^{101,102} En la misma época el germano Rudolf Virchow aclamaba mejores condiciones de vida para los trabajadores ultimando que los gobiernos eran responsables de las mismas.¹⁰² Con posterioridad gobiernos de América del Norte como Canadá y Estados Unidos, y también de Europa,

comenzaron a desarrollar lo que en aquella época se denominó Sanidad e Higiene Pública, mediante intervenciones medioambientales dirigidas al común de la clase obrera. Dichas intervenciones estaban encaminadas a mejorar la salubridad en las ciudades y la calidad de vida de los obreros, con la consecuente disminución de la mortalidad y mejora en la salud de las poblaciones. En Canadá el informe Lalonde, desarrollado en 1974 por su ministro de sanidad Mark Lalonde, es uno de los informes más revolucionarios en lo referido a Salud Pública. En él se estudiaron los determinantes que afectan a la salud poblacional, agrupando el conjunto de factores tanto personales como sociales, económicos y ambientales de los individuos o de las comunidades, y se expusieron las causas de morbimortalidad de los canadienses, llegando a la conclusión de que el medio ambiente, el estilo de vida y la biología humana representaban una mayor proporción que la propia atención sanitaria. Este informe se convertiría desde entonces en una referencia en las políticas internacionales de salud pública y de promoción de la salud.^{102,103}

En 1978 se produjo la Declaración de Alma Ata, expresando que se precisaba una actuación urgente por parte de los gobiernos y de la comunidad mundial, con el objetivo de promover y proteger la salud de todas las personas, fomentando la responsabilidad y colaboración de la población respecto a la planificación y aplicación de sus cuidados en salud, adoptando la prevención y la promoción de la salud como acciones primordiales.¹⁰⁰

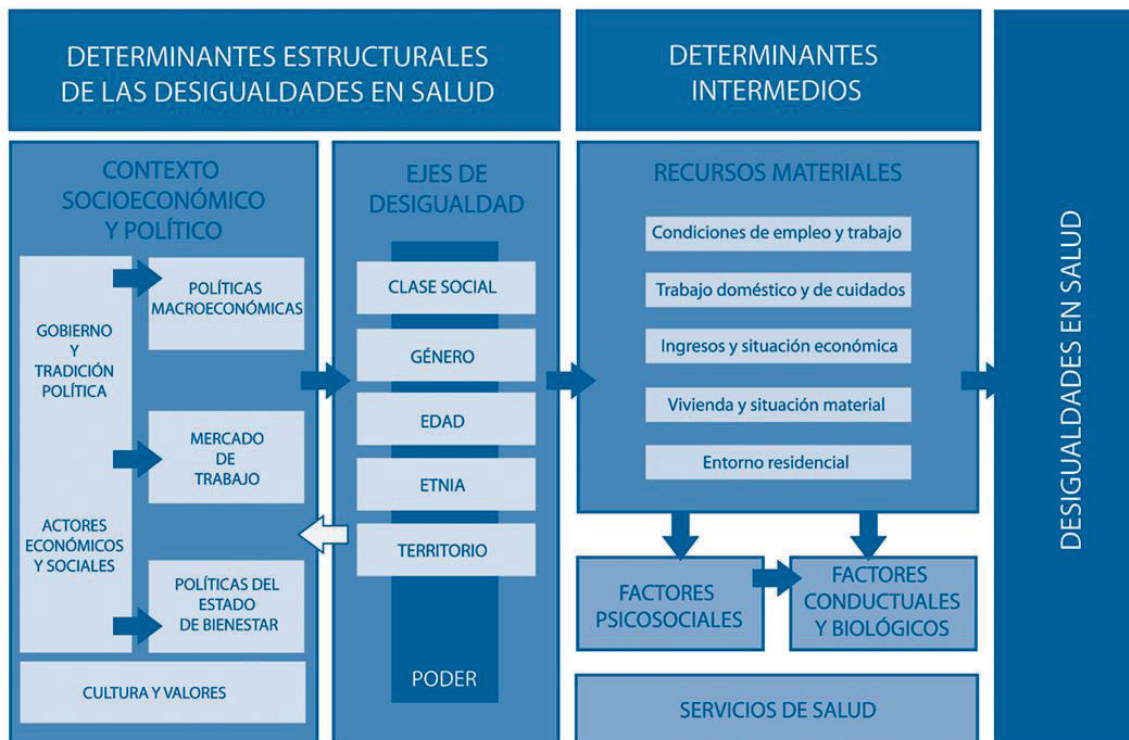
Durante los años 80 en Reino Unido, bajo la presidencia de Margaret Thatcher como primer ministro, se desarrolló un informe sobre las desigualdades socioeconómicas existentes, llamado Informe Black. Este documento concluía que éstas inequidades también se traducían en importantes desigualdades en salud, poniendo como ejemplo la tasa de mortalidad por TB, cuyo impacto entre las clases sociales más desfavorecidas era 10 veces mayor que entre las clases sociales más privilegiadas, y concluyendo que sus efectos estaban fuera del alcance del sistema nacional de salud, ya que comprendían aspectos mucho más extensos como el nivel de ingresos, el paro, la contaminación medioambiental, la educación, la vivienda, el transporte o el estilo de vida.¹⁰⁴

En 2005, la OMS crea la Comisión de Determinantes Sociales de la Salud, cuyo primer objetivo es recoger, analizar y resumir la información científica disponible a cerca de los elementos sociales (empleo, globalización, servicios sanitarios, exclusión social, género, ambiente urbano o desarrollo infantil) y cómo las relaciones entre ellos producen desigualdades de salud, y en segundo lugar, hacer recomendaciones políticas para su reducción. La OMS concluye que para lograr el control y la eliminación de epidemias que ponen en peligro a poblaciones enteras forzosamente deberemos actuar sobre sus determinantes sociales, y define los determinantes sociales de la salud (DSS) como "*las circunstancias en que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, incluido el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana*". Cuando hay diferencia en estas condiciones se consideran desigualdades, pudiendo ser algunas de ellas prescindibles y eludibles.^{101,105}

Existen distintos modelos que pretenden esclarecer los elementos o factores determinantes de las desigualdades en salud. En nuestro país el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad desarrolló en 2015 una propuesta de políticas e intervenciones para reducir las desigualdades sociales en salud, según la cual, las desigualdades en salud son el resultado de la combinación de factores estructurales y factores intermedios que actúan sobre distintos ejes de desigualdad (figura 11).¹⁰⁶

Con el punto de mira en la evaluación del riesgo imputable a la población de ciertos factores de riesgo que se sabe afectan a la respuesta inmune, la OMS llevó a cabo un estudio -iniciado en 2008 y ampliado después- de los 22 países con mayor incidencia de TB -los cuales en su conjunto comprendían el 80% de la carga mundial estimada de TB-, concluyendo que elementos como la malnutrición, la contaminación del aire interior, el tabaquismo, el VIH, el consumo nocivo de alcohol y la diabetes son factores de riesgo importantes a escala mundial.^{107,108} Casualmente la distribución de todos estos factores coincide con la de los grupos sociales desfavorecidos y con menor poder económico. La susceptibilidad a la enfermedad es universal, si bien la vulnerabilidad y transmisibilidad están condicionadas por los DSS, causando un mayor impacto entre los grupos socioeconómicos más bajos y en las minorías étnicas.¹⁰⁹

Figura 11. Marco conceptual de los determinantes de las desigualdades sociales en salud.



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España, 2015.¹⁰⁶

Como hemos visto anteriormente, todas las mejoras socioeconómicas, ambientales, laborales, higiénicas y sanitarias llevadas a cabo durante los últimos dos siglos, y que ocasionaron un descenso de la enfermedad, se vieron damnificadas con la aparición del VIH, la SIDA y últimamente la Covid-19; y según la OMS, la repercusión económica de esta última empeorará como mínimo dos de los principales determinantes de la incidencia de TB: el PIB per cápita y la desnutrición.

En resumen, tanto la TB como sus determinantes afectan globalmente a toda la humanidad, sin embargo todos y cada uno de los anteriormente descritos han sido y serán más acusados en los países y en las comunidades más desfavorecidas, con mayor carga de problemática social y menor capacidad de desarrollo, lo cual se traducirá en estas áreas en mayores daños sociales y personales, así como en una mortalidad más elevada.²⁰ Las sociedades y las enfermedades cambian y evolucionan, y los servicios sanitarios mejoran, pero la inequidad en salud permanece o se acentúa y las

circunstancias en las que se desarrollan estas desigualdades precisan de un abordaje en el que todas las áreas y políticas de actuación -además de las sanitarias- resulten implicadas, y enfocado de forma multidisciplinar.^{23,101,106} Cómo la sociedad se agrupa en estratos sociales impacta vigorosamente en la dimensión y distribución de la salud. Condicionantes como el contexto socioeconómico y político, pero también ejes de desigualdad como la clase social, el género, el nivel académico y económico, la ocupación laboral, la vivienda o la pertenencia étnica, y otros determinantes intermedios influyen en la salud de la población,¹⁰⁶ y en el desarrollo de TB incluso previamente al desarrollo de la enfermedad, influyendo tanto en la probabilidad del contagio como en las probabilidades de desarrollar patología activa debido a una mejor adaptación del cuerpo ante el bacilo. Las personas con una posición social desmejorada, como la exclusión social y los bajos ingresos, tienden a una mayor exposición a los diferentes factores de riesgo, así como a peores e inadecuadas condiciones laborales, nutricionales, de residencia, etc.

A pesar de todo lo andado, las Naciones Unidas reconocen en su declaración política de la reunión de alto nivel sobre la lucha contra la TB que tuvo lugar en Nueva York en 2018, que la enfermedad continúa afectando a las poblaciones de manera desigual, contribuyendo al ciclo de mala salud y pobreza, y que la malnutrición y las inadecuadas condiciones de vida colaboran en la propagación y en su impacto en la comunidad,¹¹⁰ como lo confirman los datos epidemiológicos recogidos en los últimos informes disponibles sobre TB en Cataluña así como en la ciudad de Barcelona.^{111,112}

1.3 La tuberculosis en cifras

A pesar de que la TB acompaña a la humanidad desde hace miles de años su mortalidad no alcanzó cifras devastadoras hasta el siglo XVIII. Durante los siglos anteriores el fervor migratorio y el afán de conquista de los europeos hacia el resto del mundo facilitó la dispersión de enfermedades por todo el planeta, incluyendo la TB. Durante los siglos XVIII y XIX la TB era epidémica en Europa siendo responsable, como hemos visto, de una cuarta parte de las muertes de la época, y alcanzando su punto más álgido a finales del siglo XVIII en Inglaterra, en los primeros años del siglo XIX en Europa occidental y a

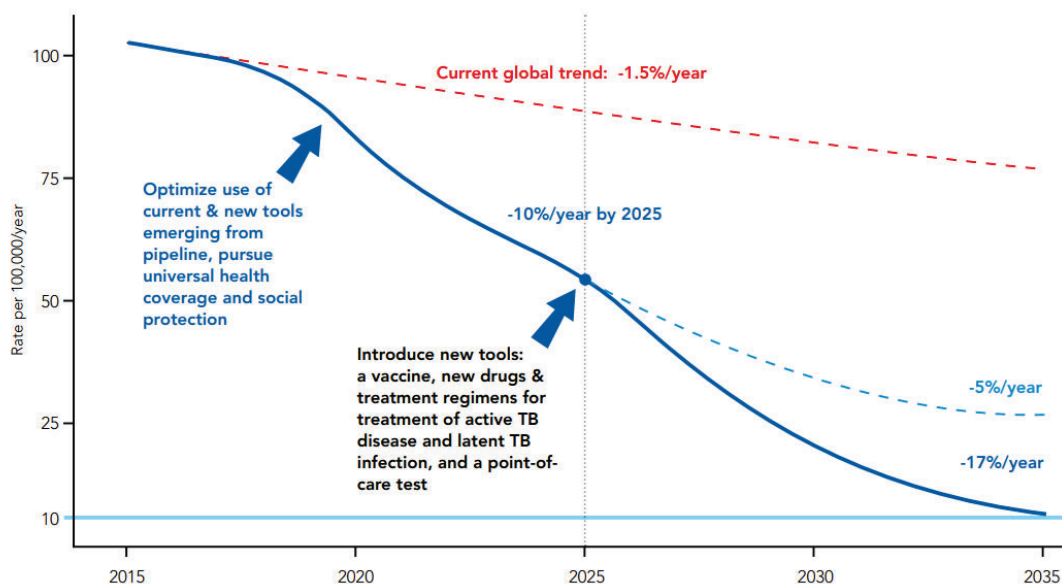
finales del siglo XIX en Europa Oriental y América del Norte y del Sur, pero no en África y en Asia, donde estaba localizada tan sólo en comunidades aisladas. ¹¹³

En la Europa del siglo XX, en 1908 Austria tenía la tasa de mortalidad por TB más elevada del viejo continente, con 304 casos por 100.000 habitantes, situándose por encima de Francia, 226; Noruega, 244; España, 185; Alemania, 178 o Inglaterra, 159 casos por cada 100.000 habitantes, pero en todos ellos, 80 de cada 100 tuberculosos recaían en las clases trabajadoras más jóvenes con edades inferiores a los treinta y cinco años. ⁷⁴

En la actualidad cabe destacar que más de la mitad de la carga mundial de TB, y dos tercios de la carga mundial de TB multirresistente, corresponden a países como Rusia, India, China, Sudáfrica y otras economías emergentes. Su compromiso creciente y sostenido hasta la aparición de la COVID-19 hacía pensar en que una gran contribución por su parte podría hacer factible el alcanzar unos objetivos mundiales ambiciosos y optimistas respecto a la TB. ¹¹⁴ Actualmente, y por razones obvias, todo ha cambiado.

1.3.1 Situación de la tuberculosis nivel mundial

Figura 12. Descenso deseado de las tasas de incidencia mundial de la tuberculosis para alcanzar los objetivos de 2035.



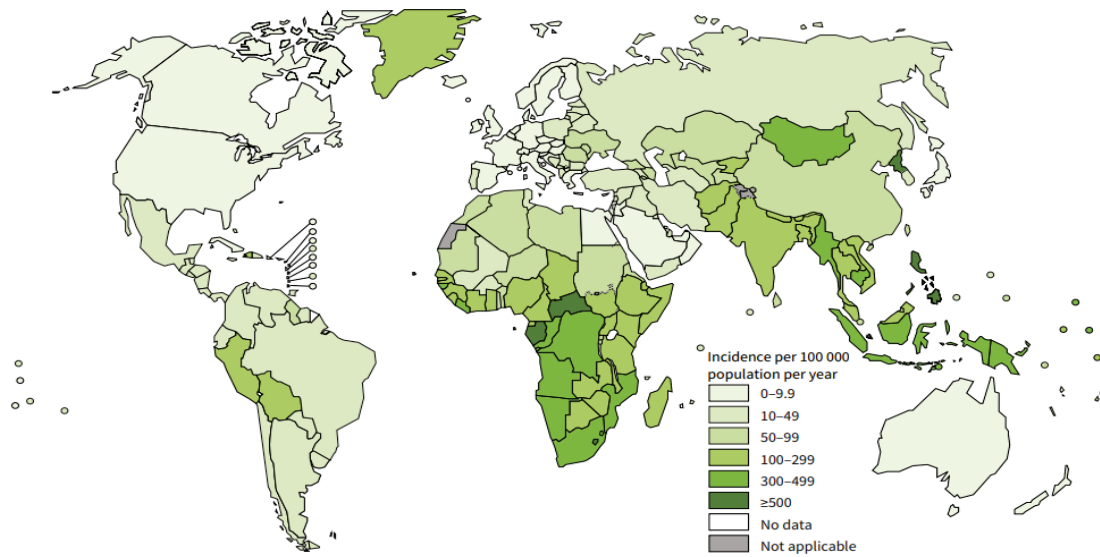
Fuente: The End TB Strategy, 2015. ¹¹⁴

The End TB Strategy tiene como objetivo eliminar la epidemia mundial de TB para el año 2035, disminuyendo la cifra de defunciones en un 95% y la tasa de incidencia en un 90% (figura 12).¹¹⁴ Del mismo modo la Asamblea General de las Naciones Unidas recoge en su meta 3.3 de los ODS, creados en 2015, el mismo objetivo de acabar con la epidemia de TB para el año 2035. Considerando que estas metas conllevan una disminución mundial anual de la incidencia de la TB del 10% hasta el año 2025 y del 17% hasta el 2035, representa un objetivo muy ambicioso, teniendo en cuenta que la reducción anual en los últimos años alcanzó el 2% hasta la aparición de la última pandemia, el impacto de la cual ha frenado este descenso en algunos países, estancado, o incluso revertido en otros.^{1,15}

Según la OMS 10,6 millones de personas contrajeron la enfermedad en 2021. Estas cifras representan un aumento del 4,5% respecto al 2020, aumentando la incidencia de la enfermedad en un 3,6%, y revirtiendo el descenso de alrededor del 2% anual que se venía consiguiendo durante la mayor parte de las dos décadas anteriores. Se estima también 1,6 y 1,3 millones de muertes en los años 2021 y 2022 respectivamente, atribuidas a la epidemia, regresando a niveles del 2017, y un aumento de farmacorresistencias con 450.000 nuevos casos de TB multi-drogo resistente o resistente a RMP entre 2020 y 2021. Durante el año 2022 el número de enfermos de TB se mantuvo en 10,6 millones, 55% varones, 33% mujeres adultas y 12% niños. La mayoría de los nuevos casos de TB son atribuidos a cinco factores de riesgo: la desnutrición, la infección por el VIH, los trastornos por el elevado consumo de alcohol, el tabaquismo y la diabetes.^{1,8}

La tasa de incidencia de TB activa durante el año 2022 (figura 13) fue de 133 casos por cada 100.000 habitantes con una tasa de 6,3 entre VIH positivos y de 3,8 de TB-RR/MDR.⁸ Los 30 países con mayor carga de TB representan el 87% del total de los casos mundiales, mientras que tan sólo ocho de estos países contienen las dos terceras partes de la carga global. Geográficamente la mayoría de los casos se presentaron en las regiones del Sudeste Asiático (45%), África (23%) y el Pacífico Occidental (18%), con menor impacto en las regiones del Mediterráneo Oriental (8,1%), América (2,9%) y Europa (2,2%).⁸

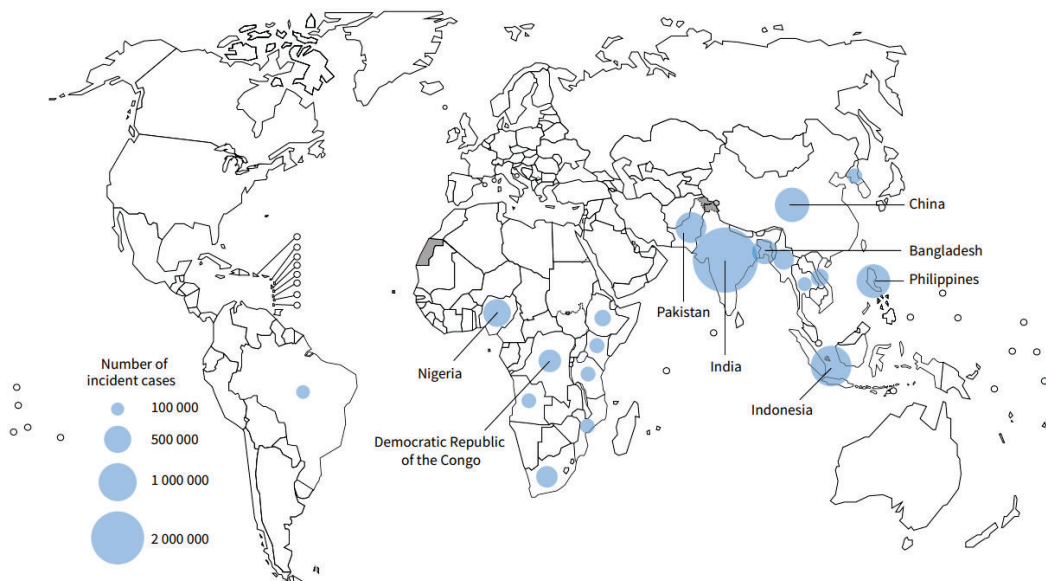
Figura 13. Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis en 2022



Fuente: Global Tuberculosis Report, 2023.⁸

Los ocho países que contienen las dos terceras partes de la carga mundial de TB, enumerados en porcentaje y con su tasa de incidencia expresada por cada 100.000 habitantes, son los siguientes: la India (28%, 210); Indonesia (9,2%, 354); China (7,4%, 55); Filipinas (7%, 650); Pakistán (5,8%, 264); Nigeria (4,4%, 219); Bangladesh (3,6%, 221) y la República democrática del Congo (2,9%, 318).⁸ En la figura 14 podemos ver la incidencia estimada de TB en los países de alta endemia.

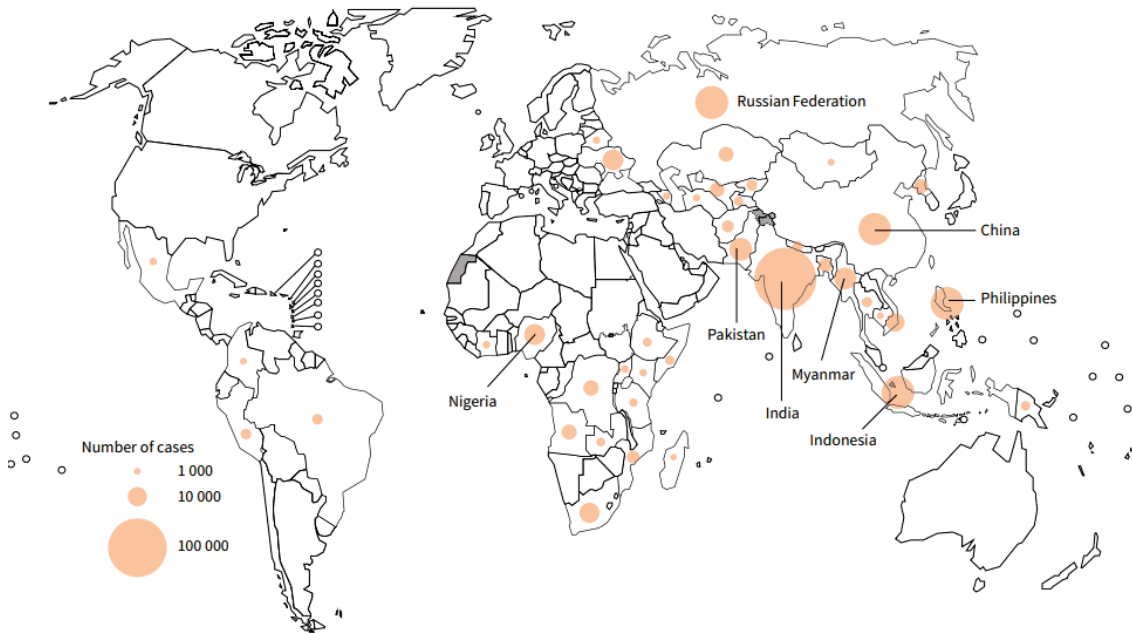
Figura 14. Incidencia estimada de tuberculosis en 2022, para países con al menos 100.000 casos



Fuente: Global Tuberculosis Report, 2023.⁸

En cuanto a la TB resistente, podemos ver su incidencia en la figura 15. Los siete países con la mayor carga de tuberculosis resistente (India, Indonesia, Filipinas, China, Pakistán, Sur África y la Federación Rusa) representan dos tercios de los casos mundiales de TB-MDR/TRB.⁸

Figura 15. Incidencia estimada de MDR/RR-TB en 2022, para países con al menos 1.000 casos incidentes



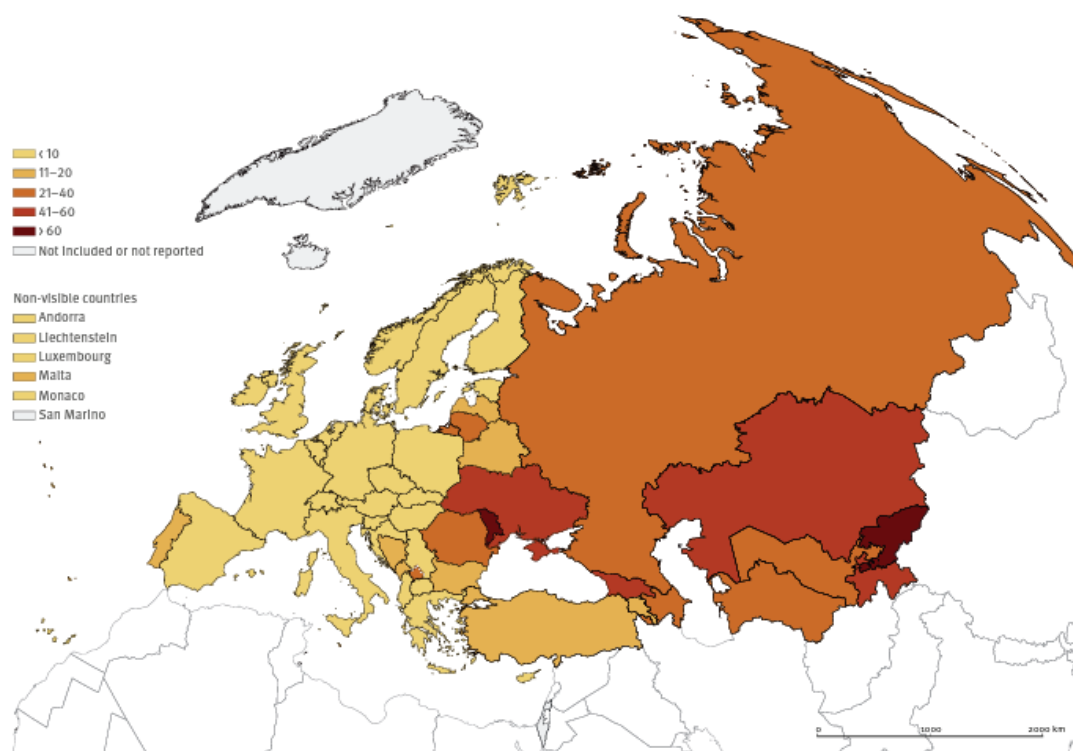
Fuente: Global Tuberculosis Report, 2023.⁸

Durante el periodo 2011-2020, el descenso medio anual en Europa de la tasa de incidencia de la TB fue del 5,2%, con un 6,4% alcanzado entre 2019 y 2020, lo que es notablemente superior a la tasa mundial de descenso de la incidencia de la TB (1,9%). Según el Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés), la reducción acumulativa para el periodo 2015-2020 fue del 25%, lo que indica que la Región superó el hito de la Estrategia Fin a la Tuberculosis 2020 disminuyendo la incidencia de TB en 2020 en un 20% con respecto a la cifra de referencia de 2015. En este tiempo, la tasa de mortalidad por TB a nivel regional se redujo acumulativamente en un 54%, de 4,9 a 2,3 muertes por cada 100.000 habitantes, lo que supuso un descenso en promedio del 8,3% anual. Durante la pandemia esta reducción se estabilizó resultando en una disminución de las cifras absolutas de muertes por TB en

2020 en comparación con 2015, que alcanzó el 26%, frente al objetivo del 35% del plan de acción regional.¹¹⁵ Además, por primera vez en dos décadas, se estima que la tasa de incidencia de TB ha aumentado un 1,2% en 2021 comparación con 2020, reflejando este retroceso el impacto causado por la pandemia de COVID-19 en la interrupción de los servicios de TB.¹¹⁶

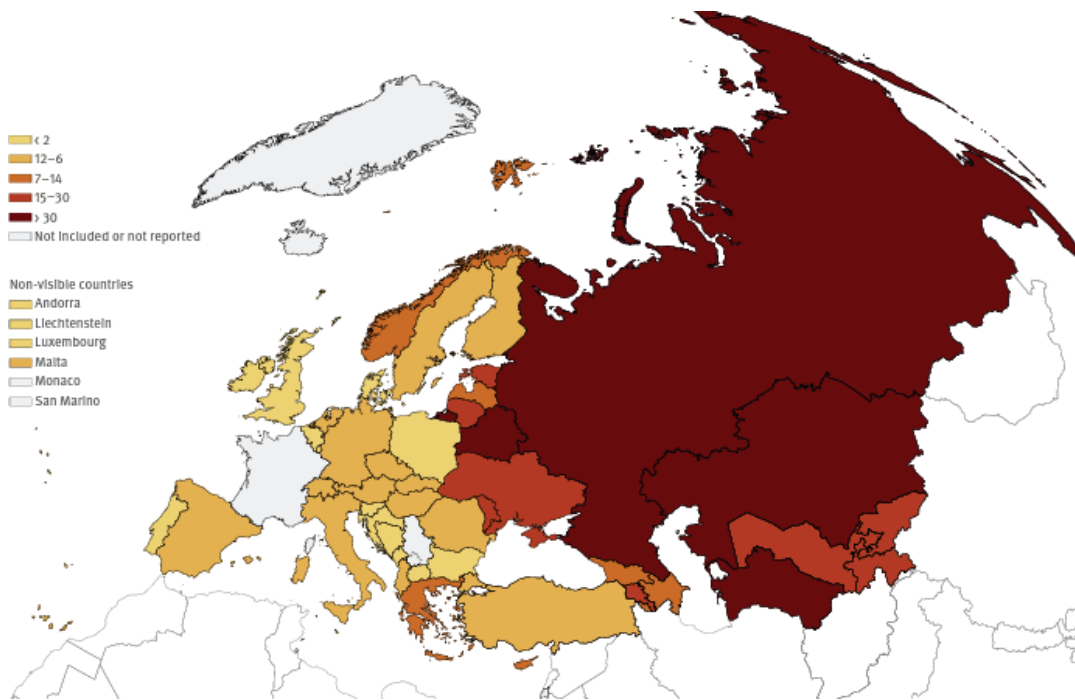
En las figuras 16 y 17 podemos observar distribución de declaraciones notificadas, tanto de casos nuevos de TB como de TB resistente confirmadas por el laboratorio durante el año 2021.¹¹⁶

Figura 16. Tasas de notificación de nuevos casos de tuberculosis y recaídas por 100.000 habitantes, Región Europea, 2021



Fuente: Datos de 2021 del Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) y datos de 2021 del sistema mundial de recopilación de datos sobre tuberculosis de la OMS. Elaboración del mapa: © OMS.¹¹⁶

Figura 17. Porcentaje de casos de tuberculosis notificados con RR/MDR entre los nuevos casos de tuberculosis pulmonar confirmados por laboratorio, Región Europea, 2021



Fuente: Datos de 2021 del Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) y datos de 2021 del sistema mundial de recopilación de datos sobre tuberculosis de la OMS. Elaboración del mapa: © OMS.¹¹⁶

1.3.2 Situación de la tuberculosis en el Estado Español y Cataluña

Entre el 1900 y el 1978 el descenso de la mortalidad por TB supuso una reducción del 96,6% en nuestro país, conllevando en el conjunto de muertes por enfermedades de causa infecciosa una disminución del 14,6 % al 10,5 %.⁶⁴ Durante los primeros años del S.XX las muertes por TB en la totalidad de nuestro territorio nacional se elevó a los 30.000 casos, llegando a los 42.000 en 1918, simultáneamente con la gran epidemia de gripe que azotó el país. De igual modo, la tasa de mortalidad en España raramente llegó a situarse por encima de 200 por 10.000 habitantes, si bien tardó en descender a valores por debajo de los 130 por 10.000 habitantes hasta el 1931.⁷³

Según las estadísticas oficiales, de las cuales no se dispuso hasta inicios del S.XX, y con más que alguna duda al respecto referente a las infradeclaraciones y morbilidad de la enfermedad, la tasa de mortalidad en España no se situó por debajo de 100 muertes por 100.000 habitantes hasta el 1951, y el número de enfermos se estima que ascendía a

medio millón de personas.^{73,97} Según los datos de mortalidad contenidos en los Anuarios Estadísticos de España, en relación a la distribución territorial de la enfermedad, las provincias más castigadas fueron tradicionalmente Barcelona, Madrid, Sevilla, Cádiz y Vizcaya, y en general toda la cordillera cantábrica.⁷³

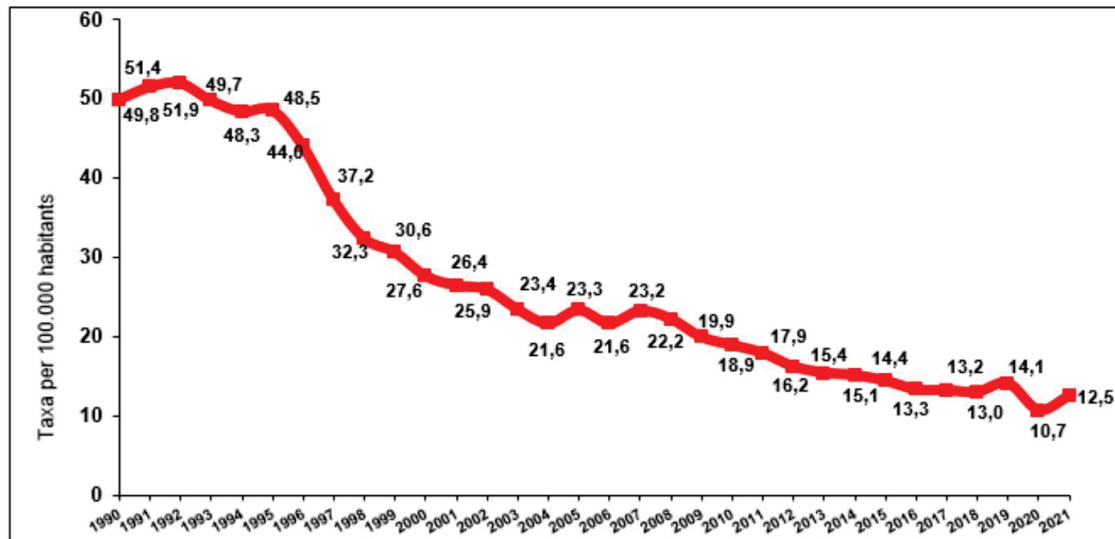
España, según el ECDC, se considera actualmente un país de baja incidencia de TB, englobando en este conjunto a aquellos países con tasas menores de 10 casos nuevos por 100.000 habitantes. En el año 2021 la tasa de incidencia total de TB alcanzó los 8.2 casos por cada 100.000 habitantes, con una tasa de 0,56 entre VIH positivos y de 0,43 de TB-RR/MDR.¹ Hoy en día, tanto en España como en Cataluña, la distribución de la TB según la edad muestra un modelo distinto en función del país de origen. Mientras que en los individuos nacidos en España la incidencia más elevada se observa en el grupo de 65 y más años, entre personas inmigrantes la incidencia más destacada reside en el grupo de edad de entre 15 y 64 años.^{108,109}

En Cataluña La Gaceta Médica Catalana publicaba datos relativos a la enfermedad con dos boletines mensuales desde el 1878 hasta el 1921. Evidentemente ahora como en aquellos tiempos la mayor carga de TB se encontraba en las grandes ciudades y en sus áreas más desfavorecidas. Según los estudios demográficos de L. Comenge en Barcelona publicados en La Gaceta, durante el año 1880 la TB tenía en la ciudad Condal una mortalidad mensual entre 100 y 170 fallecidos, lo que con una población de entonces 353.000 habitantes le daba una tasa de mortalidad anual de entre 34 y 57,8 por cada 10.000 habitantes. Al finalizar el S.XIX la tisis en Cataluña mantenía una mortalidad entre 40-50 fallecidos anuales por 10.000 habitantes.⁷¹

En nuestros días, según los últimos datos disponibles de la Agencia de Salud Pública de Cataluña (ASPC), la incidencia de la TB en Cataluña en 2020 mostró una disminución respecto al 2019, obteniendo unas cifras de 10,7 casos por 100.000 habitantes, lo que suponía una disminución de la tasa de incidencia del 24,1%, respecto al año 2019 (figura 18).¹¹² Las causas de este descenso no están claras dado que la pandemia generó una sobrecarga de los sistemas de salud tensionando los mismos, lo que probablemente derivó en infradiagnósticos e infranotificaciones de la enfermedad.^{117,118} Sin embargo,

en el año 2021 la tasa de TB ha aumentado a 12,5 casos por cada 100.000 habitantes, lo cual supone un aumento del 16,7% de la incidencia.¹¹²

Figura 18. Evolución de la incidencia de tuberculosis (Cataluña, 1990-2021)



Fuente: Agència de Salut Pública de Catalunya, 2023.¹¹²

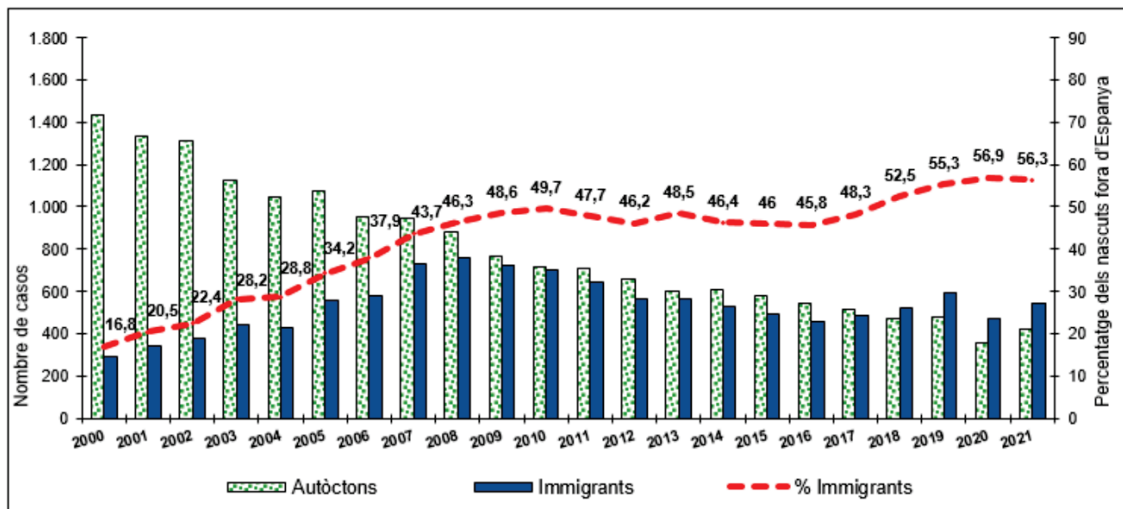
En Cataluña el 62,3% de los casos notificados fueron hombres y el 37,7% mujeres (tasa de 13,5 casos y 7,9 casos por 100.000 habitantes respectivamente), y con una edad media de 42,4 años. Los nuevos casos de TB se concentraron mayormente en el colectivo inmigrante, con una tasa de incidencia de 29,8 por 100.000 habitantes, una cifra cinco veces superior a la de la población autóctona (5,8 por 100.000 habitantes), coincidiendo con los datos de la ciudad de Barcelona (figura 19).¹¹² Uno de los factores de riesgo que más influye en la exposición y progresión de la TB es la vulnerabilidad social. En 2020, un 31% de los casos notificados estaban en situación de precariedad social.

Según la tasa de notificación (TN) presentada por Cataluña, la comunidad catalana es la tercera comunidad autónoma con la TN más elevada por detrás de Galicia y Asturias con 14,56 y 12,01 casos por 100.000 habitantes respectivamente. En 2020 la TN global de TB en España fue de 7,7 casos por 100.000 habitantes.¹¹²

En nuestros días, según los últimos datos oficiales publicados pre-pandemia en el año 2018, en Barcelona la tasa de incidencia de TB fue de 15,8/100.000 habitantes, mostrando una disminución anual media del 3%, confirmándose un estancamiento por

tercer año consecutivo alrededor de los 16 casos por 100.000 habitantes. Durante el año 2020, ya en pandemia, la tasa de incidencia de TB se fijó en 14,8/100.000 habitantes según el último informe sobre TB de la ciudad de Barcelona publicado en 2024.

Figura 19. Evolución del número de casos de tuberculosis según el lugar de nacimiento del enfermo (Cataluña, 2000-2021)

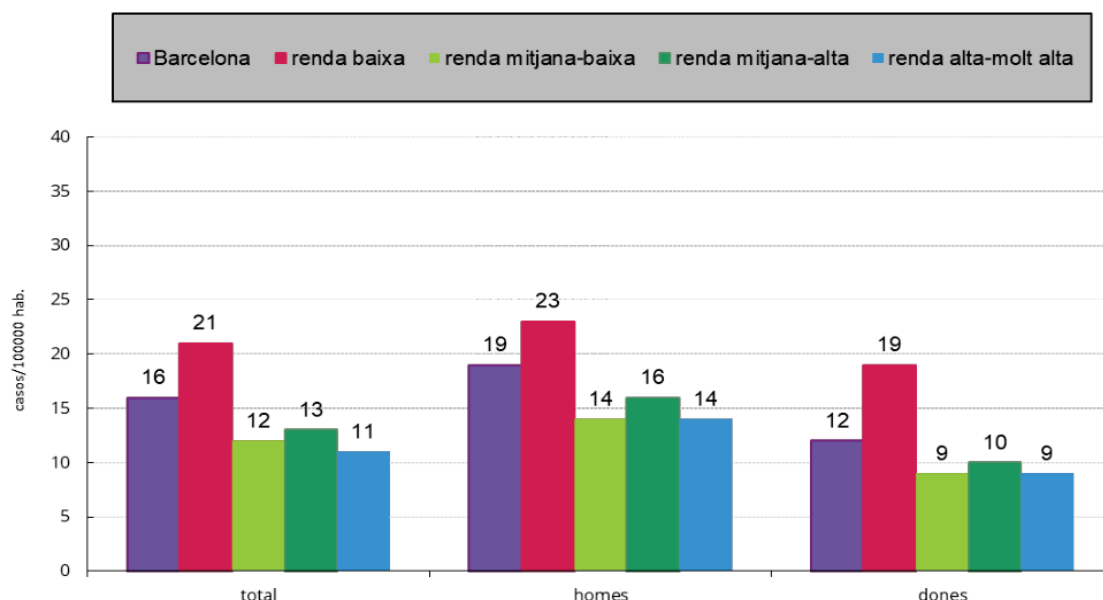


Fuente: Agència de Salut Pública de Catalunya, 2023.¹¹²

Debemos tener en cuenta, según el propio documento refiere, que los indicadores de enfermedad tuberculosa de este informe en relación al año 2020 se encontraron muy influenciados por un sistema muy tensionado debido a la pandemia SARS-CoV-2, al igual que los resultados de vigilancia epidemiológica, así como las actividades de control, por lo que adoptaremos los datos del anterior informe como datos menos influenciados. Probablemente en la actualidad los datos sean todavía más pesimistas, sin embargo las tendencias de distribución de la TB seguramente estén mantenidas.^{111,117} No obstante, en ambos informes la incidencia más elevada continuó detectándose, como era de esperar, en el distrito de Ciutat Vella, con una tasa ajustada de 45/100.000 habitantes en 2018 y de 37,6/100.000 habitantes en 2020 (cifra casi tres veces superior a la del conjunto de la ciudad) y en los barrios con niveles de renta más baja (21/100.000). Continúan persistiendo, por lo tanto, enormes desigualdades, no sólo en función al país de origen, sino también entre género, distritos y barrios, y renta familiar disponible. En casi todos los distritos la incidencia fue mayor en inmigrantes que en autóctonos, y los barrios con menores rentas continúan presentando tasas de incidencia superiores a los de renta alta o muy alta, siendo la diferencia más acusada entre el género femenino

(figura 20).¹¹⁷ Entre 2013 y 2018 sólo el 44% de los casos de TB residentes en la ciudad tenían un trabajo, y el 28% manifestaban que no trabajaban o estaban en el paro.

Figura 20. Incidencia de tuberculosis en 2018 según renta familiar disponible



Fuente: La Tuberculosis en Barcelona. Informe 2018.¹¹⁷

En la región sanitaria Barcelona-Sur la tasa de incidencia de TB en el año 2019 (prepandemia) fue de 15,3 casos/100.000 habitantes, mientras que los últimos datos disponibles referentes al año 2020 muestran una incidencia de 10,2 casos/100.000 habitantes.¹¹⁸ Debemos tratar estos datos muy atentamente y analizar las posibles motivaciones de este descenso, probablemente relacionadas con la infranotificación durante la pandemia de Covid-19.

En conclusión, según hemos visto anteriormente, tanto en Cataluña como más concretamente en Barcelona, el impacto en el diagnóstico de la TB durante los últimos años se ha desarrollado en la misma dirección que se ha evidenciado a escala mundial. Previamente, entre los años 2008 y 2016 la disminución anual media de la tasa de incidencia fue de un 6,2%, mientras que los años 2017 y 2018 ésta disminuyó hasta situarse alrededor del 1,2%, suponiendo un estancamiento de la tendencia anterior. En la etapa pre-Covid, durante el 2019, se produjo un aumento del 8,5%, y una vez ya iniciada la pandemia la tasa de incidencia presentó una disminución del 24,1% respecto

al año previo, disminución que muy probablemente esté relacionada con el infradiagnóstico y la infranotificación.¹¹⁷⁻¹¹⁹

1.4 Prevención y control de la tuberculosis

Una vez conocido tanto el origen microbiano como la forma de transmisión de la TB, se inició la lucha contra el bacilo. Se creía que la tisis era incurable, pero desde hace 80 años sabemos que se puede curar e incluso prevenir.

Tras el descubrimiento de la estreptomocina en 1944 comenzó la etapa preventiva de la TB, tras la realización de los primeros estudios dirigidos a la protección ante la enfermedad, mediante fármacos activos para la enfermedad, eficaces también para tratar la ITB.⁸⁰⁻⁸⁷ La prevención por excelencia la constituye la vacunación. En la imagen (figura 21) observamos a una enfermera de la lucha antituberculosa administrando la vacunación BCG, a un bebé de la época. La vacuna para la TB, conocida como BCG fue descubierta por el médico francés Albert Calmette y por el veterinario e inmunólogo Camille Guérin en el Instituto Pasteur en Francia, y se obtuvo a partir de una cepa viva de *M. bovis* en la que tras 230 siembras lograron atenuar su virulencia.¹²⁰ Desde su aparición en 1921, la BCG sigue siendo la vacuna más utilizada hasta la fecha, a pesar de sus limitaciones y su variable eficacia. No cabe duda de su protección contra la TB infantil, particularmente en sus formas más letales como son las formas diseminadas, pero su protección en el tiempo disminuye entre 10-20 años post inmunización, no impidiendo la reactivación de la ITB en la edad adulta.^{48,121,122} La vacunación sistemática con la vacuna BCG se realizó en España desde 1965 hasta 1980 (en Cataluña dejó de administrarse en el año 1974, mientras que el País Vasco fue la última comunidad en retirarla, administrándose hasta 2013). El descenso en la incidencia de TB, la variedad de efectividad, y la interferencia de la vacunación con la PT resultaron ser los motivos para dejar de administrar masivamente la vacunación a la población en nuestro país (figura 22).³⁸

Actualmente existen varias vacunas en desarrollo clínico y muchas más en ensayos preclínicos que podrían sustituir o reforzar la vacuna BCG, ya sea cambiando la vía de administración de ésta, o recurriendo a una estrategia de refuerzo inmunológico. Se

están estudiando muchas estrategias innovadoras para el desarrollo de vacunas eficaces y potentes, como las vacunas mucosas y las basadas en epítomos, que pueden

Figura 21. Enfermera de la lucha antituberculosa, 1954.



Fuente:
<https://enfeps.blogspot.com/2016/09/la-tuberculosis-en-vizcaya-y-el->

Figura 22. Cicatriz vacuna Bacillus Calmette-Guérin (BCG)



Fuente: www.shutterstock.com

sustituir a la BCG o potenciar la respuesta a la misma. Un ejemplo emergente en los últimos tiempos dirigido al control y manejo de la enfermedad es la vacunación terapéutica. A diferencia de la vacunación preventiva, cuyo objetivo es evitar la infección por *M. tuberculosis* o el desarrollo de una tuberculosis activa, la vacunación terapéutica pretende complementar el tratamiento de la TB o evitar la recaída tras la curación. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con varias vacunas terapéuticas candidatas, que utilizan células muertas o micobacterias vivas atenuadas, fragmentos de micobacterias y vacunas virales vectorizadas. Otros métodos de inmunización pasiva, como los anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de *M. tuberculosis*, se encuentran en diversas fases preclínicas de desarrollo. El uso de la nanotecnología para el diagnóstico y el tratamiento de la TB también está en proyecto, junto con muchas otras vacunas que se están sometiendo a ensayos clínicos. Además, se han desarrollado

modelos para encontrar nuevas dianas farmacológicas y diseñar nuevos fármacos contra la infección.^{48,123–126}

La Estrategia Fin de la TB tiene como objetivo poner fin a esta epidemia reduciendo el número de muertes en un 95% y la tasa de incidencia en un 90% entre 2015 y 2035. El primer pilar de esta estrategia contempla por primera vez la prevención como medida imprescindible para lograrlo¹⁴, y el Plan Global hacia el Fin de la TB 2023-2030 propone, de manera urgente, estudiar y tratar preventivamente de forma prioritaria a los sectores claves y vulnerables de la población, fijando como metas para el 2030 proporcionar tratamiento preventivo (TP) a la totalidad de los contactos de TB y de los enfermos coinfectados por VIH, de entre los 35 millones de personas en riesgo de contraer y desarrollar la enfermedad tuberculosa.¹⁵

1.4.1 Abordaje de la infección tuberculosa para el control de la enfermedad

La detección y tratamiento de la ITB está considerada hoy en día un elemento esencial para la contención de la enfermedad. Para lograr estos objetivos es preciso identificar, examinar y tratar los grupos de riesgo de forma preventiva. Se presume que un cuarto de la población mundial alberga la ITB siendo portadora de la misma, actuando como reservorio natural de la infección.²⁵

El tratamiento de la ITB representa una innovación significativa y de considerable repercusión en el “conjunto de medidas de prevención” de la Estrategia Fin de la TB, dado que se estima una reducción del riesgo de TB activa en un 60%-90%, siendo particularmente importante en los países con menor incidencia de TB, ya que es donde la mayoría de casos activos se deben como consecuencia de una reactivación endógena de la infección tuberculosa.¹⁴ Desde el año 2015 el número de personas que reciben tratamiento de ITB se ha incrementado de manera considerable, aumentando de 1 millón en 2015 a 2,2 millones en 2018, 3,6 millones y 3,2 millones respectivamente en 2019 y 2020, logrando alcanzar los 3,5 millones en 2021 y finalmente 3,8 millones en 2022. Los 12,5 millones de personas que realizaron tratamiento para ITB entre 2018 y 2022 representaron el 42% en el camino hacia la meta de los 30 millones en 5 años que

se debería haber logrado,^{1,8,110} o de los 35 millones que deberían ser tratados para el año 2030.¹⁵

Dado que el *M. tuberculosis* sólo puede aislarse en laboratorio cuando nos encontramos delante de la enfermedad en su forma activa, la detección de su estado latente depende completamente de procedimientos indirectos que valoran la reacción inmunitaria a la provocación ante el antígeno. Objetivada la incapacidad de las pruebas diagnósticas disponibles para identificar a las personas infectadas que progresarán a TB activa - la PT y los IGRA (interferón gamma release assay, por sus siglas en inglés) - los esfuerzos deben centrarse en estudiar y tratar aquellas personas con factores de riesgo para enfermar. Estos grupos incluyen población adulta y niños que conviven con un caso de TB pulmonar y/o laríngea en su forma activa, y poblaciones con inmunosupresión celular. Los cada vez más frecuentes e innovadores tratamientos biológicos se han asociado también con un aumento de reactivación de la TB, así como sucede también con pacientes en terapia renal sustitutiva y pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, entre otros. Su detección y tratamiento es vital y ampliamente recomendado antes de someterse a los mismos.^{1,127-130}

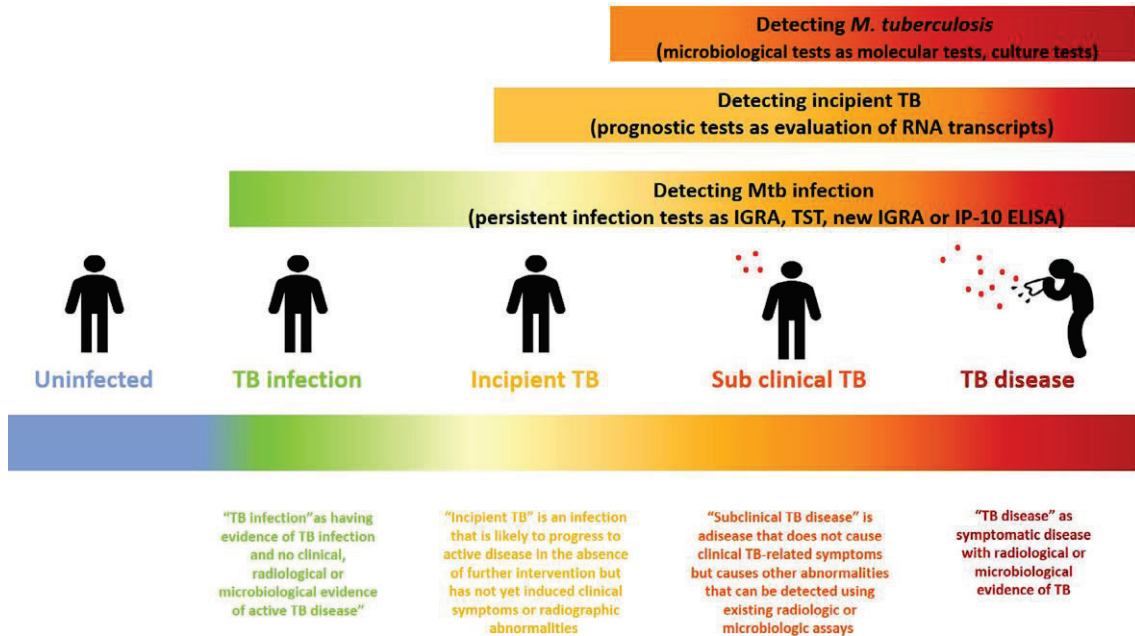
1.4.1.1 *Infección tuberculosa: concepto y diagnóstico*

El término “tuberculosis latente” establecido por Pirquet en 1909^{39,59} se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *M. tuberculosis* adquiridos con anterioridad, que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa.

Se estima que una de cada cuatro personas de la población mundial vive con una ITB lo que, según Houben y Behr, quiere decir que aproximadamente 2.000 millones de personas en todo el mundo están infectadas de forma asintomática.^{9,25,131} Estudios recientes sugieren que el número de infectados podría ser sustancialmente menor, ya que algunas personas podrían eliminar la infección a lo largo de sus vidas.^{132,133} A pesar de ello se supone que el riesgo de progresión a su forma activa en una persona con ITB es del 5-10% en el transcurso de la vida.

La evidencia reciente sugiere que la tradicional clasificación dicotómica de tuberculosis “activa” y “latente” es totalmente insuficiente para comprender la complejidad de la ITB. Este “*espectro de la tuberculosis latente*” hace mención al abanico de afecciones relacionadas a la infección por *M. Tuberculosis*, desde la asintomática hasta la enfermedad activa. La TB se presenta como un espectro dinámico en el cual existe un equilibrio entre *M. Tuberculosis* y el hospedador transitando los bacilos entre estos distintos estados metabólicos (latencia, replicación intermitente, replicación activa), llegando el huésped a ser capaz de contener la infección mediante un sistema inmune eficaz.¹³⁴⁻¹³⁷ Recientemente, la OMS adoptó el término "infección tuberculosa" para definir mejor ese proceso continuo que existe en la historia natural de la TB, que comprende desde la inhalación de los bacilos hasta la posible enfermedad tuberculosa clínicamente manifestada, proponiendo dos etapas clínicas adicionales para describir este flujo bidireccional del espectro dinámico: TB incipiente y la TB subclínica.¹³⁸ Desde una perspectiva clínica y de salud pública la TB puede ser clasificada desde una infección asintomática hasta una enfermedad activa, potencialmente mortal. No obstante, no es extraño que algunos pacientes con enfermedad activa y cultivo positivo puedan presentar una TB subclínica permaneciendo asintomáticos. Los individuos pueden avanzar en la transición de la infección latente a enfermedad activa, o pueden revertir su estado. Esta regulación de la infección tuberculosa y su reactivación depende tanto de la inmunidad del huésped como de sus comorbilidades, y está controlada tanto por el parásito como por el hospedador (figura 23).^{135,138-141} En la práctica clínica diaria, consideramos globalmente ITB desde la infección por *M. tuberculosis* en la que simplemente ha habido respuesta inmunitaria adquirida, sin formación de granuloma, hasta la enfermedad subclínica en la que todavía no hay síntomas y los cultivos pueden resultar negativos. La exposición a *M. tuberculosis* puede derivar en la eliminación o en la persistencia del patógeno. Si se produce la eliminación del patógeno, es posible que sea debido a una respuesta inmunitaria innata o a una respuesta inmunitaria adaptativa. En el primer caso la PT y los IGRA pueden presentar un resultado negativo debido a que el individuo se ha expuesto, pero no se ha infectado. En el segundo caso se ha producido la infección y la PT y los IGRA pueden resultar negativos o positivos, dependiendo de si ha quedado o no memoria en su sistema inmune.

Figura 23. El espectro de la tuberculosis, desde la infección por *M. tuberculosis* a tuberculosis (pulmonar) activa



Fuente: Goletti. International Journal of Infectious Diseases. 2022.¹³⁸

La TB latente se situaría entre la infección tuberculosa y la TB subclínica. Es la fase inicial en la que la respuesta inmunitaria del huésped combate por mantener contenida la replicación de *M. Tuberculosis* y el número de bacilos viables aumenta en los granulomas. Una vez formada esta estructura tisular determinante de TB el individuo permanecerá infectado, pero asintomático, y las pruebas para infección tuberculosa resultarán positivas, siendo en este preciso momento cuando el individuo es candidato a recibir TP para ITB. En esta etapa, la extensión del daño tisular es limitada y es probable que el paciente no sea infeccioso. Cuando la infección progresa es posible alcanzar un estado asintomático en el cual podríamos obtener resultados positivos en muestras orgánicas, con nula o escasa sintomatología y capacidad de transmisión de la enfermedad, presentando una enfermedad subclínica (donde el paciente es potencialmente infeccioso, aunque no presente síntomas), o una enfermedad activa con capacidad de contagio y sintomatología moderada-severa. En estos dos casos el tratamiento específico es obligado.^{22,23,28,138-140}

Para determinar infección tuberculosa se realiza una evaluación inmunológica indirecta de la exposición a *M. tuberculosis* determinando la reactividad de los linfocitos del hospedador a los antígenos micobacterianos, ya sea comprobando la respuesta in vivo con la prueba de la tuberculina o in vitro mediante los IGRA. Los IGRA ofrecen mayor sensibilidad y especificidad que la prueba cutánea de la tuberculina y no presentan falsos positivos debidos a la vacunación BGC.^{136,141} Actualmente sólo hay tres pruebas disponibles y aprobadas por la OMS para el diagnóstico de la ITB: la PT, desarrollada hace más de un siglo, y los dos IGRA desarrollados e implantados en la última década, el QuantiFERON (Qiagen, Düsseldorf, Alemania) y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido).¹⁴² Ninguna de estas pruebas, no obstante, es capaz de identificar si un individuo con infección latente alberga micobacterias vivas o muertas y, por lo tanto, ninguno de estos tres exámenes posibilita determinar aquellos infectados que realmente se encuentran en riesgo de desarrollar tuberculosis activa.¹⁴³

La prueba cutánea de tuberculina (figuras 24 y 25) consiste en una inyección intradérmica de tuberculina situando al individuo examinado en contacto con un extracto de bacilo tuberculoso, con la finalidad de detectar su sensibilización frente a *M. tuberculosis*.^{144,145} Aunque se han utilizado diversos métodos, la técnica de Mantoux, que consiste en la administración del preparado en la cara volar del tercio proximal del antebrazo, dos o más centímetros por debajo del plexo, y en una zona libre de lesiones, es una de las más utilizadas en todo el mundo.⁶³ La PT se realiza utilizando una jeringa de tuberculina de un ml y una aguja de menos de 0,5 pulgadas, con el bisel de la aguja dirigido hacia arriba. La aguja debe introducirse lentamente en un ángulo de cinco a quince grados, y el bisel debe ser visible por debajo de la piel.

En el instante de administrar intradérmicamente la cantidad exacta de PPD, debe observarse la formación de un habón o elevación de la piel, de seis a diez milímetros de diámetro, correspondiente a la solución inyectada, lo que garantiza la correcta administración. Si no se crea el habón, la prueba puede estar mal ejecutada y debe repetirse inmediatamente en otro lugar, a una distancia mínima de cinco centímetros del lugar de administración original. Según las directrices de los CDC de 2005, en caso

de no poder administrarse en ninguno de los dos brazos puede realizarse en la cara posterior del hombro.¹¹⁶

Figura 24. Técnica de Mantoux para la realización de la prueba de la tuberculina.



Figura 25. Lectura del resultado de la prueba de la tuberculina.



Fuente: Institut Català de la Salut, 2023.¹⁴⁵

Debemos instruir al paciente sobre evitar rascarse, frotarse o manipular el área, manteniendo la zona limpia y al descubierto. Anotaremos la zona de administración de la PT, así como fecha, hora y lote del preparado. La reacción comienza a las 5-6 horas con un efecto máximo a las 48-72 horas, tras las cuales comienza a remitir.

El PPD comprende una combinación de más de 200 antígenos compartidos por micobacterias diferentes de *M. tuberculosis*, incluyendo la cepa vacunal de *M. bovis* bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y la gran parte de las micobacterias no tuberculosas (MNT).¹⁴⁶ En España la tuberculina que se utiliza es la PPD-RT23-SSI (Statens Serum Institute, Copenhague, Dinamarca), y su dosis estándar son 2 UT de PPD-RT-23, equivalente a 0.1ml. Esta tuberculina estimulará una respuesta de hipersensibilidad retardada a través de los linfocitos T. Una PT se considera positiva cuando se detecta una induración en el lugar de la inyección después de 48-72 horas. La lectura debe realizarse tras este periodo de tiempo por personal experimentado e instruido y el resultado se obtiene midiendo el diámetro transversal de la induración, debiendo quedar registrada en milímetros, delimitando la induración mediante palpación.

La principal limitación de la PT es su baja especificidad debido a la inmunización previa con BCG^{147,148} y a las infecciones por MNT.¹⁴⁹ Del mismo modo la PT puede tener una menor sensibilidad en individuos inmunocomprometidos o con enfermedades debilitantes crónicas que en personas sanas.¹⁴⁶ La prueba puede obtener resultados que pueden finalmente ser considerados como falsos positivos o falsos negativos, y éstos han de interpretarse según los distintos grupos de riesgo, teniendo en cuenta posibles estados de inmunosupresión, así como también la prevalencia de TB en cada área específica, dificultando estas distintas y subjetivas consideraciones la comparación entre estudios de diferentes países y poblaciones.^{144,150}

Desde los primeros años del actual siglo han aparecido pruebas de inmunodiagnóstico *in vitro* para intentar superar las deficiencias de la PT. Basadas en la cuantificación de la respuesta inmunitaria celular, los IGRA detectan la liberación de interferón-gamma (IFN- γ) por las células T sensibilizadas tras la estimulación con antígenos que están presentes en el complejo *M. tuberculosis* pero no en BCG ni en la mayoría de MNT.¹⁴⁶ En la actualidad disponemos en el mercado de dos IGRA: el QuantiFERON-TB[®] Gold Plus (QFT-Plus) (Qiagen) y el T-SPOT.TB[®] (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido). El QuantiFERON-TB[®] Gold Plus (figura 26) es una técnica ELISA que utiliza sangre total periférica para evaluar la producción de IFN- γ como respuesta a la estimulación de linfocitos sanguíneos con antígenos específicos de *M. tuberculosis*.

Figura 24. QuantiFERON-TB Gold Plus



Fuente: <https://health.uct.ac.za/satvi/articles/2017-08-15-14-august-2017-research-optimization-and-interpretation-serial-quantiferon-testing-measure>

La interpretación de la prueba se basa en la diferencia cuantificada entre la concentración de IFN- γ producida en la muestra expuesta a antígenos y en la muestra de control negativo. Si esta cifra es igual o superior a 0,35 U/ mL, y constituye el 25% o más del valor obtenido en la muestra de control, el resultado se valora como positivo.¹⁴⁴

El T-SPOT.TB (figura 27) es un ensayo inmunoenzimático realizado en sangre, que cuantifica el número de células T que producen IFN- γ en respuesta a la estimulación mediante ELISPOT. La placa se incuba a 37 °C durante 18-22 h para posteriormente realizar el inmunospot, permitiendo cuantificar el número de células productoras de IFN (número de manchas o spots).

Figura 25. T-SPOT.TB



Fuente: <https://www.tb-service.fr/produits-et-services/test-t-spot-tb/>

Ambas técnicas pueden considerarse equiparables, aunque técnicamente, en comparación con QuantiFERON®, el T SPOT® podría ofrecer una mayor sensibilidad en población inmunodeprimida y en niños pequeños (percepción no sólidamente documentada), no obstante destaca la desventaja de requerir mayor cantidad de sangre, más tiempo de desarrollo y su ejecución es más laboriosa en la manipulación técnica en el laboratorio.^{144,150}

El objetivo primordial del diagnóstico de la ITB es prevenir el desarrollo de enfermedad activa. Sin embargo, tanto la PT como los IGRA tienen una baja capacidad para predecir el desarrollo de TB activa, identificando únicamente infección tuberculosa,¹⁴³ lo cual nos invita a tratar de manera preventiva a una elevada cantidad de individuos para evitar que sólo uno desarrolle la enfermedad.

Además de los dos IGRAs aprobados por la OMS, recientemente han aparecido otro tipo de ensayos. Por ejemplo los ensayos de sangre total basados en tubos que contienen péptidos o proteínas recombinantes de *M. Tuberculosis* con lectura de IFN- γ diferente de la ELISA, como el Liason QuantiF-ERON Plus o el AdvenSureI3 TB-IGRA (LG Chem, República de Corea) los cuales se basan en la detección de IFN- γ por quimioluminiscencia, o ensayos aún basados en ELISA como el Standard E TB-Feron (SD Biosensor, República de Corea), AdvanSure TB-IGRA ELISA (LG Chem, República de Corea) y LIOFeron TB/LTBI (LIONEX Diagnostics & Therapeutics GmbH, Braunschweig, Alemania). Recientemente también se dispone de pruebas basadas en la tecnología de cromatografía de flujo lateral, como QuantiFERON-TB (Qiagen, Países Bajos), ichroma IGRA-TB (Boditech Med Inc., República de Corea), STANDARD TB-Feron FIA (SD Biosensor, República de Corea) y Erythra TB-KIT (Erythra Inc, Stanford, CA, EE.UU). Otros ensayos son el VIDAS TB-IGRA (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Francia), que es una prueba totalmente automatizada, y el GBTSol Latent TB Test Kit (Glory Biotechnologies Corp., República de Corea), que detecta células antígeno-específicas mediante un microfiltro de separación de sangre total. Sin embargo, ninguna de estas nuevas pruebas presenta una mejor precisión para identificar la conversión y progresión a TB activa a partir de la identificación de ITB, detectar personas con elevado riesgo de progresión a enfermedad activa, negativizar la prueba tras la administración del TP, ni mejora significativamente los costes o las condiciones logísticas necesarias para su ejecución.¹³⁸

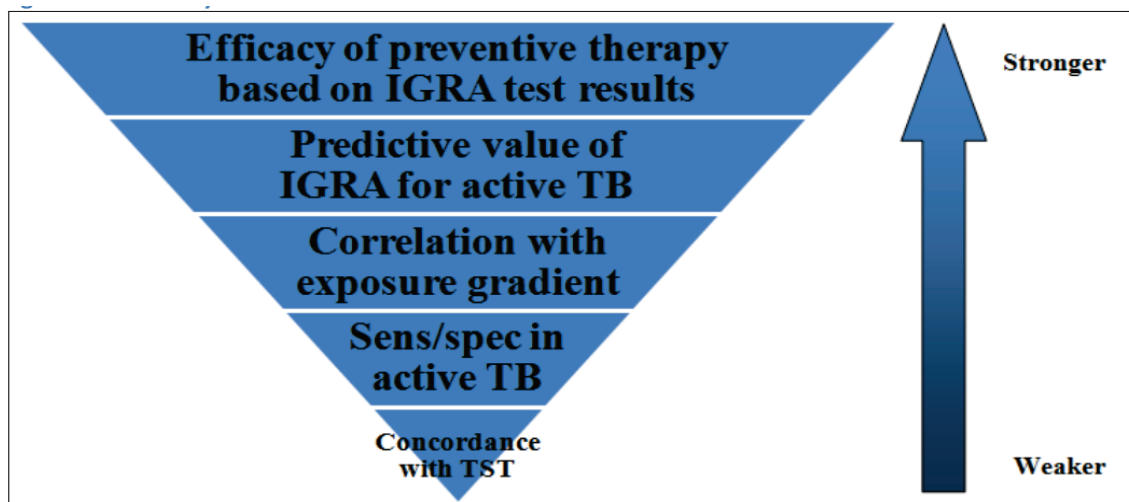
Ni la PT ni los IGRAs son capaces de detectar la infección tuberculosa en sus primeras fases. Puesto que ambas técnicas se basan en la valoración de la respuesta inmunitaria adaptativa a *M. tuberculosis*, se requiere un periodo de aproximadamente ocho semanas tras la infección para obtener un resultado fiable.¹⁵¹

La TB severa y la inmunosupresión pueden ser causas de resultados negativos de la PT y de los IGRA, dado que en estos pacientes es frecuente la aparición de anergia,¹⁵² por lo tanto PT negativa, o un IGRA negativo o indeterminado, no descartarán enfermedad activa.¹⁴² Además, los IGRAs pueden diferenciar un resultado negativo de la anergia mediante un control positivo, que utiliza fitohemaglutinina para estimular la producción de IFN- γ . Podemos decir que en los individuos sanos el valor predictivo negativo (VPN)

de ambas técnicas es casi del 100% para la progresión a enfermedad activa. Pero lo que realmente nos interesaría es saber precisamente lo contrario, identificar de entre los individuos con resultado positivo aquellos que presentan mayor probabilidad de progresión a forma activa.

Los estudios diseñados para la evaluación de la precisión de los IGRA tienen la limitación de la no existencia de un “gold standard” para el diagnóstico de ITB. Por este motivo, la OMS desarrolló una jerarquía de estándares de referencia para evaluar el rendimiento de los IGRA (figura 28).¹⁵³

Figura 26. Jerarquía de las normas de referencia para evaluar en rendimiento de los IGRA



Fuente: OMS, 2011.¹⁵³

Varios estudios han intentado correlacionar el riesgo de progresión a enfermedad activa con la respuesta tanto de la PT como de los IGRA. Dos metaanálisis confirmaron la superior especificidad de los IGRA (95%-100%) sobre la PT (60%) en población de bajo riesgo y vacunada con BCG,^{154,155} mostrando también una mejor correlación a la exposición a *M. tuberculosis* al presentar una sensibilidad similar o superior a la PT (70-90%) utilizando la enfermedad activa como marcador subrogado. Los mismos estudios también mostraron que tanto los IGRA como la PT tienen altos valores predictivos negativos (VPN >99%) para la progresión de ITB a enfermedad activa. Sin embargo, sus valores predictivos positivos (VPP) son bajos: 2,7% y 1,5% respectivamente; aumentando al 6,8% y el 2,4%, cada un considerando sólo los grupos de alto riesgo.¹⁵⁶

Tabla 1. Características de la PT e IGRA

	PT	IGRA
Requisitos de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Una PT válida requiere la administración intradérmica de 0,1 ml de tuberculina-PPD en la superficie volar del antebrazo. • El PPD requiere cadena de frío. • Se requiere personal formado para administrar y leer la induración cutánea. • Debe leerse en un plazo de 48-72 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los IGRA son análisis de sangre in vitro que detectan interferón gamma en sangre mediante ELISA. • Requiere muestras de sangre fresca para mezclar con antígenos y controles, para ser procesadas entre 8 y 30 horas después, mientras los glóbulos blancos son viables. • Necesidad un mecanismo de transporte de muestras. • Necesidad de diferentes tubos de recogida de sangre para diferentes altitudes.
Posible inexactitud	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden resultar falsas PT positivas debido al contacto con micobacterias no tuberculosas o la vacunación con el bacilo Calmette-Guérin (BCG). • Posibilidad de imprecisiones y sesgos en la lectura de la induración cutánea. • Falsos negativos en condiciones de inmunodeficiencia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso en el transporte de la muestra. • Errores en el procesamiento de la muestra de sangre. • Interpretación errónea del ensayo. • Resultados falsos negativos probables en condiciones de inmunodeficiencia, memoria inmunitaria desvanecida, variabilidad en la técnica operacional y en niños menores de dos años.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Puede realizarse sobre el terreno • Se necesitan muchos menos recursos en comparación con los IGRA. • No requiere preparación de laboratorio. • Más familiar para los profesionales de lugares con recursos limitados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se requiere una única visita para realizar la prueba, sin embargo, el resultado de la prueba puede compartirse con la persona en la segunda visita, en la que, al igual que en la PT, se realiza el manejo clínico. • Resultados posibles en 24 horas. • Sin efecto de booster. • Sin falsos positivos debidos a la BCG.
Retos	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de formación en inyección intradérmica, lectura e interpretación. • Requiere una segunda visita (del paciente o del personal sanitario) para la lectura de la prueba. • Escasez global recurrente y desabastecimiento de PPD de calidad garantizada. • Necesidad de cadena de frío. • Repetición de la prueba en dos fases) para las personas cuya inmunidad pueda haber disminuido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor coste de la prueba. • Necesidad de flebotomía. • Necesidad de equipos y personal de laboratorio altamente cualificado para realizar e interpretar los resultados de las pruebas. • Posibles retrasos en el transporte de las muestras debido a las largas distancias laboratorios que ofrecen pruebas IGRA. • El procesamiento y los resultados tardan al menos un día (a menudo más), por lo que la persona puede tener que volver para recoger los resultados. • Si el procedimiento normalizado de trabajo del laboratorio exige la realización de pruebas por lotes para reducir costes, puede haber más de una semana de retrasos en la comunicación de resultados.
Prueba preferida	<ul style="list-style-type: none"> • Niños menores de dos años. • Entornos con escasa infraestructura de laboratorio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas que hayan recibido BCG (ya sea como vacuna o para la terapia del cáncer), aunque esto es menos aplicable en adultos que recibieron BCG de niños debido a la disminución del efecto. • Grupos en los que es poco probable o imposible su regreso para someterse a la prueba, como personas sin techo y personas drogodependientes, o por motivos como larga distancia, seguridad laboral u otros compromisos.

Fuente: WHO operational handbook on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. 2022.¹⁶⁰

Otros estudios, incluyendo un ensayo clínico, demostraron que, en los países de renta alta, el uso de los IGRAs, ya sea en lugar de la PT o como prueba confirmatoria, reduce el número de personas consideradas para el tratamiento preventivo de TB, sin aumentar el riesgo de desarrollo de enfermedad activa posterior.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

¿Qué prueba diagnóstica utilizar para el cribado de ITB? La decisión del método de cribado a utilizar para el diagnóstico de ITB ha sido cuestionada desde la aparición de los IGRAs, limitando inicialmente su recomendación de sustituir a la ancestral PT.¹⁵³ Años después algunos estudios recomiendan el uso de los mismos para el diagnóstico de ITB en poblaciones de riesgo.¹⁴⁶ Actualmente ambas pruebas son aceptadas e igualmente reconocidas como válidas para la identificación de ITB, si bien el empleo de una u otra variará más de factores relacionados con la incidencia de la enfermedad, el entorno y las condiciones del estudio que de las condiciones del propio individuo a estudiar.^{131,161}

Ante esta controversia respecto a la prueba a utilizar para el diagnóstico más preciso de ITB veamos pros y contras de ambas técnicas. La PT es ampliamente utilizada y su coste es bajo, pero no es muy específica en personas vacunadas con BCG, puede presentar reacciones cruzadas con algunas MNT y no es muy sensible en sujetos inmunodeprimidos. Por otra parte, el QFT presenta un precio más elevado, precisa de laboratorio para ser realizado y su uso es difícil en cribados comunitarios al precisar extracción sanguínea, transporte y conservación de muestras (tabla 1).¹⁶⁰

En conclusión, las pruebas actuales aprobadas por la OMS para el diagnóstico de ITB presentan limitaciones significativas no resultando ideales debido a su sensibilidad, su especificidad, su incapacidad de diferenciar ITB de TB activa; de no poder diferenciar la infección por cepas TB-MDR; de diferenciar entre infección reciente o pasada; los elevados costes; y el bajo VPP de ambas, no permitiendo ninguna de ellas seleccionar a aquellas personas con mayor riesgo a enfermar.

1.4.1.2 Selección de candidatos susceptibles a cribado para infección tuberculosa

La detección de la ITB en grupos de elevado riesgo de progresión a su forma activa es, según la Estrategia Fin de la TB de 2015, una de las acciones prioritarias de la estrategia

de eliminación de la TB en países con baja incidencia.¹⁴ Es esencial valorar cuidadosamente los posibles beneficios de un tratamiento de prevención en contraposición a los riesgos de los potenciales acontecimientos adversos que pudieran surgir secundarios a los medicamentos administrados. Tal y como hemos visto anteriormente el estudio y tratamiento generalizado de la ITB no es potencialmente viable debido a que las pruebas no son perfectas, la posibilidad de aparición de eventos adversos graves o letales y el elevado coste del cribado masivo. Aunque en el caso de grupos formados por personas infectadas en los que el riesgo de progresión a enfermedad activa es considerablemente superior al de la población general, los beneficios superan ampliamente a los efectos perjudiciales.¹⁶¹ La cuestión más importante para el tratamiento de la ITB es la adecuada selección de los candidatos para el cribado y la administración de la terapia preventiva más acorde.

Las directrices de la OMS para el manejo de la ITB recomiendan el cribado sistemático y el tratamiento preventivo para tres grupos de población de alto riesgo en los que se presentan distintos escenarios.^{1,16,142} Uno de estos escenarios es el caso de la infección tuberculosa reciente, en la que la probabilidad de progresión a enfermedad activa es mayor durante los dos primeros años de la primoinfección, como ocurre en los contactos, tanto adultos como especialmente niños, con exposición a TB pulmonar bacilífera.³⁰ Otro escenario de especial relevancia es el representado por el grupo afectado por la infección por el VIH, la cual incrementa el riesgo de TB activa en personas con ITB, incrementándose dicho riesgo a medida que la inmunosupresión progresa. En esta población además la efectividad del TP ha sido bien demostrada.^{162,163} El tercer escenario de gran relevancia es el que encontramos entre el grupos de riesgo formado por la población inmunocomprometida, la cual comprende pacientes candidatos a recibir trasplantes de órgano sólido o hematopoyéticos, candidatos a iniciar tratamientos biológicos, en especial anti-TNF, individuos sometidos a terapia renal sustitutiva, enfermos de silicosis, pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides y sujetos que padecen otras enfermedades crónicas debilitantes como neoplasias malignas.^{128,164-166}

En los receptores de trasplante de órgano sólido o hematopoyético la incidencia de TB es superior a la de la población general.¹²⁷ El riesgo depende principalmente del tipo de trasplante y de la situación endémica de la zona. Las enfermedades inflamatorias crónicas tratadas con tratamientos biológicos, especialmente los anti-TNF- α presentan también mayor riesgo de progresión a TB activa.^{167,168} En este tercer escenario encontramos a su vez una serie de situaciones en la práctica clínica, como hemos mencionado anteriormente, en las que debemos tener en cuenta la inmunosupresión generada por fármacos y/u otras condiciones crónicas debilitantes, como una enfermedad renal y hepática avanzada, la diabetes mellitus, los procesos oncológicos, la desnutrición, el alcoholismo y la drogadicción.

En reclusos, trabajadores sanitarios, inmigrantes de países con alta incidencia de TB, personas sin hogar y usuarios de drogas ilegales, se recomienda condicionalmente la realización sistemática de pruebas y el tratamiento de la ITB, según la epidemiología de la TB y la disponibilidad de recursos; no recomendándose sistemáticamente en sujetos con diabetes mellitus, consumidores habituales de alcohol de forma nociva, hábito tabáquico activo e individuos con bajo peso, a menos que por otros motivos ya se encuentren incluidas en las recomendaciones anteriores.^{25,131,161,166}

Los inmigrantes procedentes de zonas endémicas que llegan a países de alta renta tienen un mayor riesgo de TB que la población autóctona, especialmente en los primeros dos-cinco años. El cribado de la ITB en esta población a su llegada puede ser un elemento esencial de cualquier estrategia de eliminación de la TB.^{162,169} Este grupo a menudo es una población de difícil acceso, con reducidas tasas de retorno para la lectura de las pruebas cutáneas de tuberculina, por lo que la realización de un IGRA podría derivar en un incremento de las tasas de finalización del cribado, resultando éstos más eficientes, por lo que la elección del método de cribado a utilizar y del TP a ofrecer debe adaptarse a las características de la población a la que nos dirijamos.

Dado que el mayor riesgo de enfermar ocurre durante los dos primeros años de la infección (18-24 meses) la identificación y tratamiento de contactos de pacientes con TB pulmonar recientemente infectados es necesariamente obligada. La actual situación epidemiológica de TB en Cataluña sugiere ajustar las medidas de control de la TB activa

a la disminución de la incidencia de la misma observada durante los últimos años en nuestro territorio, desarrollando nuevas estrategias efectivas para incrementar la detección de la infección tuberculosa así como para lograr aumentar el correcto cumplimiento del tratamiento preventivo de ITB en las personas en riesgo de progresión a enfermedad, entre los cuales se encuentran los contactos expuestos a TB activa.¹⁷⁰ Las personas expuestas son estudiadas en Unidades Clínicas de TB mediante PT y/o IGRA, y los resultados negativos son repetidos tras 8-12 semanas, una vez transcurrido el periodo ventana. En caso de ser positivos, después de descartarse enfermedad activa, se ofrece TP para evitar la progresión de infección tuberculosa a TB activa. En niños menores de 5 años (población de mayor riesgo de progresión a enfermedad) se instaura tratamiento de infección probable (TIP), normalmente con H, hasta la realización de la segunda PT o IGRA. Si ésta resulta negativa a las 8-12 semanas se suspende el TIP, mientras que si es positivo se continua hasta la finalización del, ya entonces, tratamiento de infección tuberculosa.¹⁷⁰

Por lo tanto podemos concluir que a cualquier persona con viraje reciente de una PT o IGRA, o contacto adulto o niños de un paciente afecto de TB pulmonar y/o laríngea con identificación de ITB, a todo paciente infectado por el VIH con ITB demostrada, a candidatos a trasplante y/o candidatos a tratamientos biológicos con diagnóstico de ITB mediante PT ≥ 5 mm o un IGRA positivo en el cribado de tuberculosis, se le debe ofrecer tratamiento de infección tuberculosa una vez descartada enfermedad activa.¹⁵⁰

1.4.1.3 Tratamiento de la infección tuberculosa.

El tratamiento de la ITB es una pieza innovadora y de enorme repercusión del “conjunto de medidas de prevención” de la Estrategia Fin de la TB, dado que se estima una reducción el riesgo de progresión a su forma activa de un 60%-90%, pero su éxito depende del número de personas que logremos identificar y tratar.^{16,131}

El primer artículo sobre el uso de tratamiento preventivo para TB fue publicado en 1957 por Attilio Omodei-Zorini.⁸⁷ Ya entre 1956 y 1966 un gran ensayo estadounidense de quimiopprofilaxis con isoniacida, publicado por Ferebee en 1970, demostró que el tratamiento durante un año de las personas con inmunorreactividad tuberculosa -

resultados de la PT ≥ 10 mm- reducía la incidencia de TB activa en un 60-70% durante los nueve años siguientes. Desde entonces numerosos ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas han demostrado sobradamente la seguridad y eficacia de la INH para prevenir la reactivación de la infección en la población general,^{80,83,84,86,171} en infectados por VIH,¹⁶³ receptores de tratamientos biológicos¹⁶⁴ y pacientes postrasplante.¹²⁷

Paralelamente varias directrices de la OMS basadas en la evidencia sobre el tratamiento de la ITB, recomendaban principalmente regímenes que contuvieran INH (sola de 6 a 9 meses, o en combinación con RMP o rifapentina [Rp]), o RMP sola durante 3 o 4 meses.^{25,160,162,165,172-174} La administración de regímenes de tratamiento más cortos se ha asociado a un mejor cumplimiento y finalización del mismo. En la actualización de la OMS del año 2020 se añadió el uso de Rp más INH diaria durante un mes (1HP) como nuevo régimen de tratamiento preventivo. Además, la OMS recomienda actualmente una duración de tres meses para la INH diaria más RMP (3HR). A todo ello añadimos que tres recomendaciones que figuraban separadamente en directrices previas -el uso de 6H, 3HR en menores de 15 años y 3HP en entornos con alta prevalencia de TB- ahora se presentan como alternativas equivalentes para el tratamiento de la ITB. Así pues, las recomendaciones realizadas hacen que todas las opciones de tratamiento disponibles sean aplicables a la totalidad de los entornos.^{1,30} La elección dependerá de la disponibilidad de formulaciones apropiadas y de consideraciones relativas a la edad, la seguridad, la sensibilidad de la cepa, la prevención o aparición de interacciones medicamentosas, problemas con la adherencia y la duración del tratamiento (tabla 2).¹⁶⁰

Tabla 2. Finalización del tratamiento preventivo de tuberculosis

	Duración total (meses)	Número de dosis esperadas	80% de las dosis esperadas	Tiempo prolongado para la finalización (días) (duración del tratamiento +33 tiempo adicional)
6H (diario)	6	182	166	239
3HR (diario)	3	84	68	120
3HP (semanal)	3	12	11 ^a	120
4R (diario)	4	120	96	160
1HP (diario)	1	28	23	40

a: un 90% del número de dosis recomendadas

Fuente: WHO operational handbook on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. 2022.¹⁶⁰

Históricamente el régimen de 6-9 meses de isoniacida diaria (6-9H) ha sido el más utilizado en todo el mundo.

La RMP diaria durante cuatro meses (4R) es útil para suministrar a los contactos de enfermos con TB confirmada resistente a la INH y susceptible a la RMP, o en caso de intolerancia o toxicidad con INH. La INH diaria durante tres meses más RMP (3HR) ofrece una opción más adecuada, y mejor tolerada para los niños comparada con la isoniacida diaria. Los dos regimenes nuevos de tres meses de INH + Rp semanal (3HP) en doce únicas dosis, o un mes de INH más Rp diaria (1HP) en 28 dosis, acortan la duración o el número de dosis de tratamiento con una eficacia equivalente a la de la monoterapia con isoniacida (180-270 dosis) para la prevención de la TB, aunque actualmente no existen pruebas directas de la eficacia en comparación entre las tres opciones. La OMS recomienda el uso de 3HP y 1HP en mayores de 2 años y 12 años respectivamente.³⁰

En global, durante el año 2021 se proporcionó tratamiento preventivo contra la TB a 3,5 millones de personas con ITB, ligeramente por debajo del nivel de 3,6 millones que se alcanzó en 2019, pero una buena recuperación respecto a los 3,2 millones de 2020 y muy superior a los 1,0 millones de 2015. En 2022 la cifra aumentó hasta los 3,8 millones de personas. Los 12,5 millones de personas tratadas entre 2018-2021 representaron solo el 42% del objetivo de 30 millones para el quinquenio 2018-2022.^{1,8,161}

1.4.1.4 Infección tuberculosa en personas expuestas a tuberculosis resistente

Hay menos evidencia sobre la relación riesgo-beneficio de los medicamentos empleados en el tratamiento preventivo de la TB-MDR/XDR que en el de la TB sensible, por tanto, la decisión de administrarlo debe considerarse cuidadosamente cualquier riesgo potencial. Es importante excluir la enfermedad activa previa administración de tratamiento preventivo para limitar el riesgo de aparición de resistencias. La OMS, ante la inexistencia de ensayos clínicos en casos de TB-MDR/XDR, recomienda una estricta observación clínica y la vigilancia activa para detectar signos de TB durante al menos los dos años posteriores a la exposición, independientemente o no de la administración del TP, sin embargo un grupo de expertos recomienda la administración de una fluoroquinolona en contactos de alto riesgo.^{150,161} El TP de la TB-MDR/XDR puede

considerarse en determinados contactos familiares de alto riesgo basándose en una cuidadosa evaluación del riesgo y en una sólida y consistente justificación clínica. La decisión de tratar a los contactos de TB-MDR/XDR debe tomarse de forma individualizada, tanto en lo que concierne a la selección de la persona a tratar como al régimen de tratamiento preventivo. Hay pocas pruebas que respalden un régimen único dirigido a contactos de TB-MDR/XDR y los estudios que fundamentaron esta recomendación utilizaron levofloxacino, con o sin etambutol/etionamida, diariamente durante seis meses.^{150,160}

Los contactos convivientes con enfermos de TB-MDR/XDR o con monorresistencia a la isoniacida presentan un mayor riesgo de infección tuberculosa que los contactos expuestos a la TB multisensible, no obstante el riesgo de progresión a enfermedad activa no varía entre los contactos de ambos grupos.¹⁷⁵ Los estudios han reportado una reducción de aproximadamente el 90% de la incidencia de TB-MDR con el tratamiento preventivo.¹⁷⁶ La OMS recomienda el tratamiento preventivo entre los contactos expuestos a pacientes con TB-MDR/XDR teniendo en cuenta la intensidad de la exposición y la confirmación del patrón de farmacorresistencia del caso índice, es decir TB-MDR o XDR confirmada bacteriológicamente y susceptible. Con ello se pretende evitar posibles efectos adversos relativos al uso de fluoroquinolonas durante seis meses y conservar la posibilidad de utilizar dichos fármacos ante la posibilidad de que los contactos padezcan TB resistente.¹⁷⁷

1.4.2 Adherencia al tratamiento

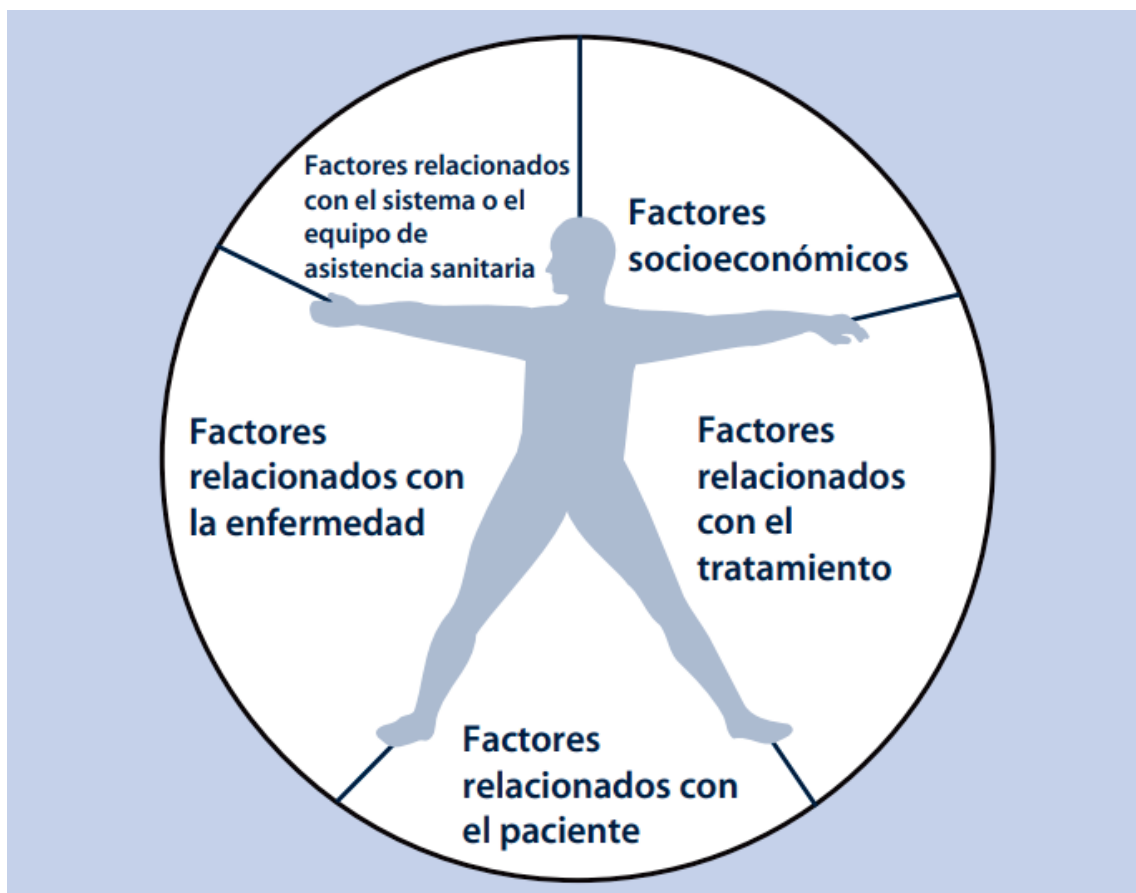
1.4.2.1. Concepto de adherencia

El concepto de adherencia ha sido interpretado en distintos estudios y publicaciones de múltiples y variadas formas. El cumplimiento de los regímenes de medicación se controla desde la época de Hipócrates, cuando se registraban los efectos de los distintos brebajes registrando manualmente si el paciente los había tomado o no.¹⁷⁸ La literatura se ha inclinado por hablar de conceptos como observancia, cumplimiento, adherencia o fidelidad terapéutica, sin que se haya llegado a alcanzar un consenso sobre el significado o la definición exacta de estos conceptos.¹⁷⁹ Al hablar de adherencia con frecuencia nos

estamos refiriendo al grado de cumplimiento relacionado con la toma de la medicación.¹⁷⁸ Sin embargo, la adherencia terapéutica también engloba otras conductas relacionadas con la salud, que exceden al acto de tomar los fármacos prescritos.

La OMS, en su proyecto sobre adherencia, definió la misma como “*el grado en el que el comportamiento de una persona – tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida – se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria*”.^{180,181} Afirma que la adherencia terapéutica posee un carácter dinámico y es un fenómeno multidimensional que viene establecido por la acción de cinco factores o “dimensiones” conectados recíprocamente, de las cuales sólo una de ellas se encuentra relacionada con el paciente (figura 29).¹⁸¹

Figura 27. Las cinco dimensiones de la adherencia terapéutica



Fuente: OMS, Ginebra 2004.¹⁸¹

La adherencia al tratamiento suele ser mayor en enfermedades agudas con tratamientos no prolongados en el tiempo, en comparación con el paciente crónico. Numerosos estudios han verificado que en los países desarrollados la adherencia terapéutica de pacientes con enfermedades crónicas logra alcanzar tan sólo el 50%, dando por hecho que la magnitud y la repercusión de esta subóptima adherencia alcanzará cifras todavía más altas en los países en vías de desarrollo con motivo de la carencia de recursos sanitarios y a las desigualdades en el acceso a la atención sanitaria.¹⁸¹

Para impactar positivamente sobre la adherencia se ha demostrado que los enfoques más eficientes son aquellos que abarcan simultáneamente múltiples factores; por lo tanto, para tratar de mejorarla deberemos intervenir sobre cada una de las cinco dimensiones. Para ello siempre que sea posible convendría llevar a cabo:

1. Intervenciones sociales y económicas proporcionando apoyo comunitario e interviniendo a la vez sobre el coste de los medicamentos.
2. Intervenciones sobre el propio sistema de salud y el equipo de asistencia sanitaria, sensibilizando a los profesionales sanitarios sobre la problemática de la adherencia terapéutica, actuando sobre la falta de herramientas, las grietas y fisuras en la prestación de la atención y/o en la relación terapeuta-paciente.
3. Intervenciones relacionadas con la enfermedad, como el estigma social o la percepción del riesgo, proporcionando educación sanitaria sobre la enfermedad, su prevención y el proceso terapéutico.
4. Intervenciones relacionadas con el tratamiento en relación a la complejidad del régimen, la frecuencia de las dosis, la duración, los efectos secundarios, su incidencia, su manejo y la disposición de apoyo sanitario.
5. Intervenciones relacionadas con el paciente trabajando sobre su actitud según sus creencias, percepciones y expectativas; fomentando el autocuidado, la motivación, la autoeficacia; y apoyando los cambios en el comportamiento.¹⁸¹

Los tratamientos específicos para la TB recomendados por la OMS se han mostrado sumamente eficaces para tratar y prevenir la enfermedad, pero la deficiente adherencia a la medicación representa el principal obstáculo para su control. La falta de adherencia a los medicamentos específicos tiene un profundo impacto en los resultados clínicos y económicos de la TB aumentando el riesgo de morbilidad, mortalidad, y la aparición de farmacorresistencias.¹⁸¹⁻¹⁸⁶ Varios aspectos promueven dificultades que entorpecen en el proceso de adherencia al tratamiento de la TB, como las condiciones socioeconómicas hostiles, la insuficiente calidad de los servicios sanitarios, las complicaciones clínicas de la enfermedad, así como las características subjetivas y culturales de la persona en tratamiento.¹⁸⁷ Para lograr los objetivos de eliminación de la TB de la OMS, la prevención en la falta de adherencia y la aplicación de intervenciones enfermeras dirigidas a tal fin son medidas fundamentales.

En el caso de la ITB, la tasa de adherencia al tratamiento depende de factores tales como los fármacos prescritos, sus efectos secundarios, la duración de éstos, y el grupo de estudio, oscilando en un rango entre el 19% en población inmigrante indigente y el 91% en regimenes de terapia directamente observada (TDO) a domicilio.^{169,184,188-196} Para la monitorización de la adherencia al tratamiento antituberculoso no existe una medida de referencia, ni una definición ampliamente utilizada.¹⁹⁷ La adherencia habitualmente la encontramos expresada como una variable dicotómica, considerando al paciente como adherente o no adherente; o bien en forma de porcentaje, en función de la proporción de las dosis verdaderamente administradas durante un determinado periodo de tiempo, en relación a la suma total que hipotéticamente debería haber tomado.^{30,180,181,183} En la literatura la mayoría de expertos definen una correcta adherencia en el momento en el que se alcanza el porcentaje del 80% de las dosis totales que debían ser administradas en un periodo de tiempo determinado,^{184,198,199} sin embargo no hay ningún corte oficialmente establecido que nos defina una correcta adherencia de forma universal.

1.4.2.2 Monitorización del tratamiento

La adherencia al tratamiento puede medirse de varias formas, mediante métodos directos o indirectos, o a través de indicadores de proceso o de resultado.¹⁷³ Una misma intervención podemos evaluarla de ambas formas. En los indicadores de proceso utilizamos variables intermedias, que nos ayudan a monitorizar la adherencia durante la totalidad de la duración del tratamiento, a lo largo de todo el proceso, como por ejemplo el cumplimiento de las visitas o los recuentos de la medicación tomada. Sin embargo, en los indicadores de resultado debemos esperar a la completa finalización del tratamiento para obtener dicho dato, por ejemplo la tasa de curación como indicador de éxito.¹⁸¹

Es importante reconocer que cada método tiene sus propias ventajas y desventajas, y que no existe un “gold standard” entre ellos, por lo que es recomendable la combinación de varias técnicas.^{178,180} Puede parecer que los métodos objetivos constituyen un avance en relación a los enfoques subjetivos, pero todos presentan dificultades para valorar las conductas de adherencia terapéutica. Las ventajas de los procedimientos directos es que son objetivos, específicos y proporcionan las mayores tasas de incumplimiento, pero estos métodos son caros, sofisticados y no están al alcance de todos los servicios sanitarios. Por otro lado, los procedimientos indirectos son sencillos, prácticos y mucho más económicos, pero la adherencia no puede evaluarse de manera objetiva, dado que la información recogida a través de estos métodos es reportada por el propio paciente, a través de familiares o mediante el propio equipo de salud, que frecuentemente sobreestima el cumplimiento.^{179,199}

Los dispositivos electrónicos de monitoreo, o el contaje de las unidades de dosis remanentes de comprimidos pueden revisarse en las visitas de seguimiento, sin embargo, las confusiones de recuento son comunes y acostumbran a derivar en una sobreestimación de adherencia terapéutica del paciente por parte del profesional. Los métodos que determinan los niveles de los fármacos en sangre y orina serían los métodos más efectivos, seguidos de la TDO. El resto de los métodos, al tratarse de métodos indirectos, son considerados menos precisos.

La TDO es un método directo consistente en el acto de administrar la medicación pautada, todos los días y necesariamente de manera directa al paciente, vía oral o intramuscular, bajo la supervisión de un terapeuta o agente de salud, observando “in situ” la correcta toma de la medicación (horario, dosis y pautas correctas). Otros métodos directo son los realizados a través de la cuantificación de las concentraciones de un fármaco o de sus metabolitos en sangre u orina, comportándose éstos como marcadores biológicos de la adherencia al tratamiento. Un ejemplo de estos métodos son los test de Eidus Hamilton²⁰⁰ y Arkansas²⁰¹ a través de los cuales se determina en la orina la concentración de la N-acetil-isoniacida, el principal metabolito de la INH, el cual puede detectarse en orina hasta 24h-48h tras la toma de la medicación; o la elevación de los uratos en sangre, directamente relacionada con la frecuente toma de PZA. También la comprobación “in situ” en consulta de la coloración de la orina de aquellos pacientes que se encuentran bajo regimenes con RMP es una opción directa, objetiva y barata para confirmar la adherencia al tratamiento preventivo. Para finalizar, la medición de marcadores biológicos no tóxicos que pueden añadirse a los fármacos para posteriormente ser detectada su presencia en sangre u orina son otro enfoque más de los métodos directos para evaluar la adherencia terapéutica, aportando pruebas medibles de que un paciente recibió recientemente una dosis del medicamento en cuestión.^{178,179,181,184}

Como métodos indirectos encontramos entre otros, los datos que nos reporta el propio paciente durante las visitas clínicas mediante cuestionarios como el de Morisky-Green validado para TB y administrado durante las visitas sucesivas de control,^{180,202} así como los datos aportados por otros proveedores sanitarios, por los dispositivos de monitorización electrónicos, a través del recuento de pastillas, o mediante la monitorización de la asistencia a las visitas clínicas.^{179-181,184,202}

Las farmacias, a través de sus bases de datos, pueden comprobar el momento en que las prescripciones se dispensan inicialmente, se redispensan periódicamente en el tiempo, o se interrumpen prematuramente.

1.4.2.3. Factores de riesgo de no adherencia al tratamiento

La exposición reciente a la TB, el apoyo social, un mejor nivel socioeconómico con una mayor educación y conocimientos sobre la enfermedad, son factores positivamente asociados con la adherencia al TP.¹⁹⁰ Pero también existen factores de riesgo clínicos de mal cumplimiento terapéutico bien conocidos, de los que hablaremos extensamente más adelante, y entre los que destacan la coinfección con el VIH,^{203,204} la duración del tratamiento²⁰⁵ y la presencia de efectos adversos.¹⁹²

Según la OMS, en el cumplimiento del tratamiento de la ITB influyen una serie de determinantes agrupados en cinco ítems que se corresponden con las cinco dimensiones de la adherencia terapéutica, y que varían según la población de estudio: factores socioeconómicos, factores relacionados con el sistema sanitario, factores relacionados con la enfermedad, factores relacionados con el tratamiento y factores relacionados con el propio paciente.^{181,184,206–208} El desempleo,^{181,184,209} el bajo nivel de ingresos,²⁰⁹ la ausencia de seguro médico,¹⁸⁴ el género, la edad y el grupo étnico,²¹⁰ la falta de apoyo social y familiar,¹⁸¹ o los elevados costes de la medicación y del transporte^{169,181,211} son factores socioeconómicos asociados con la no finalización del tratamiento preventivo. Entre los factores relacionados con el sistema sanitario destacan la rigidez de horarios de atención, la distancia al centro hospitalario, los tiempos de espera, la actitud del equipo sanitario, la presencia y disponibilidad de personal especializado, la opinión de un especialista no experto en TB y la relación terapeuta-paciente.^{131,162,181,211} Los factores relacionados con la enfermedad se corresponden sobre todo con la falta de conocimientos sobre la enfermedad activa y/o infección tuberculosa y con su riesgo de progresión, mientras que el tipo y la complejidad del tratamiento, la dosificación y la duración del mismo, así como el miedo a los efectos adversos de los fármacos son factores de riesgo relacionados con el propio tratamiento preventivo.^{16,26,30,131,160,169,181,211,212} Por último, entre los factores relacionados con el propio paciente como causas asociadas a la no finalización del tratamiento, encontramos la reclusión en centros penitenciarios,^{131,162} los grupos marginales, la discriminación, la inmigración indocumentada,^{16,131,174} la distocia social, el consumo excesivo de alcohol y drogas, la desnutrición, el bajo nivel educativo de

pacientes y familiares, la percepción del riesgo, la motivación, el tiempo desde la exposición, las creencias culturales relacionadas con la enfermedad y con la efectividad del tratamiento, el estigma social, los olvidos, la no finalización del tratamiento específico de enfermedad activa por parte del caso índice, e incluso la existencia de vacunación previa con BCG.^{26,30,39,131,144,160,162,181,184,192,193,209,211–216}

1.4.2.4 Intervenciones de mejora

El cumplimiento del tratamiento de ITB mejora con el uso de intervenciones sobre la adherencia. Cualquier actividad o intervención realizada con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico puede ser considerada una intervención de adherencia terapéutica. Numerosos estudios señalan que, incluso en diferentes contextos, el éxito del tratamiento antituberculoso es consistente con la cantidad y calidad de los cuidados enfermeros, contribuyendo éstos a un mayor apoyo al paciente, garantizando el mantenimiento del tratamiento e influyendo positivamente en el no abandono del mismo.^{187,217–220} Hemos descrito numerosas y variadas intervenciones de mejora para la toma del tratamiento tuberculoso, empezando por la administración en forma de TDO con sus diferentes esquemas y emplazamientos de administración, seguido por la educación sanitaria tanto a pacientes como a personal sanitario, además de la utilización de incentivos y medidas facilitadoras, los recordatorios mediante mensajes de texto o llamadas telefónicas, el uso de dispositivos electrónicos, las intervenciones mixtas, etc...¹⁸² Pero para que una intervención sea efectiva debe de ser flexible, adaptándose a las necesidades específicas de los grupos de riesgo a quienes va dirigida y al contexto local en donde se desarrolla, por lo que el conocimiento previo de la población es obligatorio. Las intervenciones de mejora deben actuar sobre las cinco dimensiones de la adherencia terapéutica, teniendo en cuenta que los enfoques más efectivos son aquellos multifactoriales que abarcan conceptos más amplios (tabla 3).^{160,181}

Tabla 3. Intervenciones enfermeras para promover la adherencia al tratamiento de la tuberculosis

Dimensión	Descripción de las intervenciones
Social, comunitaria y económica	<ul style="list-style-type: none"> • Disponer de programas de protección social y de una red social comunitaria son factores facilitadores de adherencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes.²¹⁵ de igual forma, implicar a cuidadores familiares y promover y desplegar planes de cuidado personalizados de control y seguimiento, son intervenciones que facilitan la adherencia al tratamiento TB, especialmente en casos de resistencias.²²¹ • La existencia de incentivos, ya sean incentivos económicos (capital en efectivo o en especies para reembolsar costes), en forma de cupones de alimentos, cupones transporte, etc... se asoció con mejores tasas de finalización y de adherencia al tratamiento entre las poblaciones socialmente más desfavorecidas.^{182,198,222-224}
Sistema de salud	<ul style="list-style-type: none"> • Motivación y supervisión del personal sanitario, incluyendo el adiestramiento y los procesos de gestión orientados a optimizar la manera en que el personal sanitario atiende a los enfermos.^{160,181,182} • Servicios sanitarios “friendly” que proporcionen una relación equilibrada entre el paciente y el profesional sanitario pueden aumentar la adherencia potenciando una mayor autoeficacia del paciente.^{215,225} • La eliminación de barreras de disponibilidad del sistema sanitario, la posibilidad de ofertar horarios flexibles y adaptados a una población de difícil acceso, la reducción en los tiempos de espera y la presencia de profesional experto en el diagnóstico y manejo de la enfermedad.^{16,181,184,211}
La enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • La implantación de programas educativos entre la población general, en centros de salud, centros penitenciarios y en personas especialmente vulnerables, proporcionando información vía oral y escrita, o facilitándola incluso entre iguales a través de intervenciones sociales y culturales entre inmigrantes o agentes de salud que actúen como mediador e incluso como traductor.^{174,181,184,211,212,226}
El tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Revalorización de los regímenes administrados mediante administración simultánea en dosis única, siempre que sea posible, y facilitación del tratamiento gratuitamente e incluso a través de la TDO.^{160,181,182,184,211,227}
El paciente	<ul style="list-style-type: none"> • La educación y la incentivación mediante visitas de seguimiento han demostrado ser efectivas en el control de la adherencia en poblaciones de riesgo.^{184,190,222,228} • Reforzar las actividades de seguimiento y control del paciente a través de llamadas o mensajes telefónicos, o de cartas recordatorias de visita, así como el contacto posterior con las personas que no han acudido a una cita son medidas efectivas para no perder o recuperar un potencial caso no adherente.¹⁸⁵ • El progreso de la tecnología también se ha logrado un hueco en el tratamiento de la TB.^{182,229,230} Las llamadas telefónicas, el uso de internet para videollamadas, el uso de aplicaciones y los sensores en las cajas de medicación ayudan significativamente a lograr la compleción del tratamiento, a mejorar la adherencia al mismo, y a reducir el número de dosis perdidas.^{187,231-237}

Fuente: Elaboración propia.

Afrontar la problemática social que envuelve a la TB no es fácil. Como hemos visto la TB es esencialmente una enfermedad de carácter social, por lo que son muchos y muy variados los factores relacionados con esta enfermedad.^{23,96-98}

Es por ésto que la primera y principal intervención a realizar será la valoración de aquellas características que se encuentran relacionadas con el paciente (factores socioeconómicos y demográficos), así como las relacionadas con el prestador de servicios (factores estructurales del sistema sanitario). Interviniendo sobre ambos factores en el mayor grado posible lograremos optimizar el tratamiento preventivo del paciente, influyendo en la mejora del cumplimiento del mismo.

La educación y la incentivación mediante visitas de seguimiento han demostrado ser efectivas en el control de la adherencia en poblaciones de riesgo.^{184,190,222,228} El aumento de la información sobre la enfermedad activa, infección tuberculosa y sobre su prevención es uno de los puntos fuertes en la mejora de la adherencia del tratamiento preventivo. Las intervenciones educativas o de asesoramiento pueden mejorar la finalización del tratamiento de la ITB, aunque la magnitud del beneficio probablemente dependa de la naturaleza de la intervención y de las razones de las bajas tasas de finalización en el caso específico de que se trate.¹⁸⁶ Parece sensato pensar que debemos involucrar al paciente y mejorar sus conocimientos a través de cualquier medida disponible, como la implantación de programas educativos entre la población general, en centros penitenciarios y en personas especialmente vulnerables, proporcionando información vía oral y escrita, o facilitándola incluso entre iguales a través de intervenciones sociales y culturales entre inmigrantes o agentes de salud que actúen como mediador y/o traductor, si es preciso.^{174,181,184,211,212,226} Disponer de programas de protección social y de una red social comunitaria son factores facilitadores de adherencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes.²¹⁵ Igualmente la implicación de cuidadores familiares, y promover y desplegar planes de cuidado personalizados de control y seguimiento son intervenciones que facilitan la adherencia al tratamiento TB, especialmente en casos de resistencias.²²¹

Intervenciones relacionadas con la duración y la administración del tratamiento (facilitando el mismo mediante la administración simultánea en dosis única, siempre que sea posible; la revalorización de los regímenes administrados; la facilitación gratuita e incluso a través de la TDO -si es preciso-), tiene gran peso en la adherencia al tratamiento.^{160,181,182,184,211,227}

Servicios sanitarios “friendly” que proporcionen una relación equilibrada entre el paciente y el profesional de salud puede mejorar la adherencia potenciando una mayor autoeficacia del paciente.^{215,225}

La motivación y supervisión del personal sanitario, incluyendo el adiestramiento y los procesos de gestión orientados a optimizar la forma en que el personal sanitario brinda atención a los pacientes, son factores estructurales importantes y fundamentales que inciden directamente sobre la adherencia de los pacientes a los tratamientos pautados.^{160,181,182} La eliminación de barreras de disponibilidad del sistema sanitario, la posibilidad de ofertar horarios flexibles y adaptados a una población de difícil acceso, la reducción en los tiempos de espera y la presencia de profesional experto en el diagnóstico y manejo de la ITB son intervenciones relacionadas con la dimensión estructural de los sistemas sanitarios que influyen positivamente en la adherencia terapéutica.^{16,181,184,211}

Según una revisión bibliográfica, reforzar las actividades de seguimiento y control del paciente a través de llamadas o mensajes telefónicos, o del envío de cartas recordatorias de visita, así como el contacto posterior con las personas que no han acudido a una cita son medidas efectivas para recuperar o evitar la pérdida de un potencial caso no adherente.¹⁸⁵ Las llamadas o videollamadas a través de internet, las visitas a distancia, o el uso de aplicaciones ha demostrado ser útil para facilitar el seguimiento clínico de los pacientes.^{187,232–237} El progreso de la tecnología también se ha logrado un hueco en el tratamiento de la TB.^{182,229,230} Ridho et al. desarrollaron una revisión sistemática sobre las tecnologías digitales confirmando que la video-TDO (sincrónica o asincrónica), los recordatorios con mensajes de texto a los terminales de telefonía móvil de los pacientes, las llamadas telefónicas y los sensores en las cajas de medicación ayudan

significativamente a lograr la compleción del tratamiento y a incrementar la adherencia al mismo, reduciendo el número de dosis perdidas.²³¹

Al mismo tiempo la presencia de incentivos de cualquier tipo, ya sean económicos (dinero en efectivo o en especies para cubrir costos) o en forma de cupones (alimentos, de transporte, etc.), está igualmente asociada con tasas de mejora más elevadas en relación a la finalización y a la adherencia del TP entre las poblaciones socialmente más desfavorecidas.^{182,198,222–224}

Como hemos visto, existen multitud de análisis sobre el cumplimiento del tratamiento antituberculoso dirigidos a examinar los factores de riesgo que influyen en la no adherencia al tratamiento, no obstante, los estudios realizados dedicados a analizar las intervenciones enfermeras orientadas a una mejora en las tasas de cumplimiento del TP son menores. Diversas investigaciones han implementado estrategias de educación sanitaria e intervenciones conductuales para tratar los problemas de adherencia, supervisándola mediante métodos tanto directos como indirectos, y llevando a cabo actividades de mejora adaptadas a la población a la que va dirigida. Estas intervenciones son desarrolladas primordialmente por profesionales de enfermería, y sus resultados mejoran de forma directamente proporcional a la especialización del personal sanitario, es decir, cuanta más formación en el tema, mejores resultados obtienen. Estudios de nuestro entorno cercano reportaron excelentes resultados a través de intervenciones dirigidas por enfermeras en el domicilio del paciente en comparación con las intervenciones médicas,²³⁸ y obteniendo aumentos estadísticamente significativos en la tasa de finalización de tratamiento combinando intervenciones educativas enfermeras y de seguimiento.²²⁶

1.4.3 Prevención de la tuberculosis en unidades especializadas

El modelo a través del cual se facilita el cuidado al paciente con TB es uno de los factores a considerar para lograr una exitosa tasa de adherencia. Tal y como hemos mencionado anteriormente, queda patente que la organización de los servicios clínicos, la disponibilidad de profesionales sanitarios especializados, los vínculos con los sistemas

de apoyo de pacientes y la flexibilidad de acceso y horarios de atención, dejan su huella en relación a la adherencia al tratamiento.^{131,162,181,211}

Multitud de entornos de atención de salud ambulatoria responsables del control de la TB están organizados para atender pacientes con enfermedades agudas, por lo que el personal puede no disponer de las aptitudes necesarias para elaborar planes de cuidado a largo plazo para los pacientes. El diagnóstico y prevención de TB, tanto activa como no activa, llevada a cabo en unidades especializadas mejora tanto el proceso diagnóstico como el cumplimiento del tratamiento.^{160,181}

En España, y más concretamente en Cataluña desde su creación en 1903, el dispensario antituberculoso fue la institución central encargada del diagnóstico precoz de la TB, y de la educación sanitaria de la población,^{64,70,74} siendo su principal objetivo la prevención y el control de la enfermedad.⁷⁴ Después de la aparición del tratamiento antibiótico curativo de la enfermedad, poco a poco estos centros fueron desapareciendo. La incidencia de TB en Cataluña ha experimentado un descenso anual medio del 1,5% desde el año 2000, pasando de una tasa de incidencia de 27,6 casos por 10⁵ habitantes en el año 2000 en Cataluña a los 10,7 casos por 10⁵ en 2020.¹¹⁷ Este hecho ha convertido a la TB en una enfermedad de baja incidencia en nuestro medio haciendo que la enfermedad sea un diagnóstico no sospechado, resultando un reto tanto su diagnóstico como su tratamiento, para el personal sanitario no experto. Inevitablemente esta situación deriva en retrasos diagnósticos y consecuentemente en un aumento del tiempo de exposición en los contactos cercanos. Es por ésto que el diagnóstico y tratamiento de la TB, en cualquiera de las fases de su variable espectro, debería realizarse en unidades especializadas, con características estructurales y funcionales adaptadas tanto a la enfermedad como a las características del enfermo, dotadas de personal sanitario (médico y enfermero) experto, entrenado en la realización y lectura de las técnicas diagnósticas, así como con las habilidades necesarias para llevar a cabo el control y seguimiento de enfermos y grupos de riesgo, y recuperando aquella actividad propia de los dispensarios antituberculosos de inicios del S.XX.

En nuestro país actualmente existe diversidad operativa en relación con la provisión de la actividad asistencial para el control y manejo de la enfermedad, conviviendo

simultáneamente programas y planes en los que se cuenta con unidades específicas o monográficas de TB, con otros donde la atención se provee en la red asistencial de los distintos sistemas sanitarios autonómicos.³⁸ En nuestra área, el Hospital Universitario de Bellvitge cuenta con una Unidad clínica de TB que inició su andadura como consulta monográfica hace más de 35 años -en 1988-, disponiendo entonces de personal de enfermería a tiempo parcial, y con dedicación exclusiva en la unidad desde 1990, y recientemente, desde 2018, realizando funciones actualmente reconocidas como de práctica avanzada. A partir de diciembre de 2003 la asistencia de la TB de la región se centralizó en las llamadas Unidades de Control de la TB, actuando la UCTB-HUB como centro de referencia para casos complejos. Actualmente, y desde noviembre de 2004 se dispone de regímenes de TDO en toda la región, tanto para casos de TB activa como de ITB, e incluso infección por MNT.

Nuestro territorio dispone actualmente de siete unidades clínicas de TB, una de ellas pediátrica, con personal especializado tanto de neumología y enfermedades infecciosas como de enfermería y pediatría. Todas las unidades disponen de circuitos tanto para el diagnóstico y tratamiento de casos de TB activa, como para el cribado de ITB en caso de contactos y candidatos a tratamientos biológicos, manteniendo una estrecha relación con la Unidad de Vigilancia Epidemiológica (UVE) BCN-SUR. Desde las UCTB derivamos al Hospital pediátrico San Juan de Dios de BCN los contactos de TB en edad pediátrica, y a su vez, desde allí nos remiten a las unidades a los familiares cercanos para la realización del estudio de contactos ascendente. Junto a las UCTB encontramos Serveis Clínics, institución sociosanitaria especializada en la atención integral de la TB, proporcionando los servicios de ingreso sociosanitario con 50 camas disponibles, o ingreso en ETODA -equipo de observación directa de tratamiento ambulatorio- formado por profesionales de la salud que proporcionan el tratamiento en forma de TDO a los pacientes que lo precisan, supervisando la toma y controlando su adherencia.

A partir de nuestra experiencia se generaron también unidades hospitalarias de TB en los hospitales de Barcelona, adoptando como modelo la UCTB-HUB. Cada unidad está coordinada con otros centros hospitalarios y de atención primaria de su Área Integral de Salud, y con el Programa de Control de la TB. Las UCTB diagnostican, declaran,

tratan al paciente y realizan los estudios de contactos familiares, laborales y comunitarios, en estrecha colaboración con las UVE de cada área en cuestión.¹¹⁷

Según el último informe publicado por la Agencia de Salud Pública de Barcelona, la organización asistencial en UCTB, con una estrecha colaboración entre las enfermeras gestoras de casos y las de salud pública, facilita la vigilancia activa en los centros, la detección de casos, el seguimiento del tratamiento de los casos activos, así como el censo y la gestión del cribaje de los contactos.¹¹⁷ La actual variedad en los orígenes diversos de más de la mitad de los casos de TB y de sus contactos, procedentes de decenas de países diferentes, hace más complejo el seguimiento y el cribado de estos últimos, motivo por el cual resulta imprescindible la contribución de los agentes comunitarios de salud, para facilitar la relación entre el paciente y el sistema sanitario.¹¹⁷ Esta relación entre enfermeras gestoras de casos de TB y la ASPC es estrecha y diaria en la rutina de las unidades especializadas, pero inexistente en centros de atención de salud ambulatoria o en la medicina privada de nuestro medio.

En la UCTB del Hospital Universitario de Bellvitge recogemos sistemáticamente los datos tanto del caso índice de TB como de sus contactos y esta información se transmite de forma proactiva a la UVE de nuestra área quién, a través del personal de enfermería de salud pública, a cada caso de TB notificado se le realiza una encuesta epidemiológica, recogiendo las variables necesarias para el correcto control de la enfermedad. La notificación a la ASPC del seguimiento, tanto de los notificados y tratados de TB como de sus contactos, se continua hasta la finalización del tratamiento en los primeros, y del resultado del estudio de contactos o de la finalización del tratamiento preventivo de infección tuberculosa en los segundos. De igual forma la UVE de nuestra área colabora con la UCTB-UHB proporcionándonos -previa solicitud- información relativa a TB que nos es precisa para la realización de nuestra actividad asistencial.

[1.4.4 El rol de la enfermera a través de la historia. De la enfermera generalista a la enfermería especializada](#)

A lo largo del transcurso de los siglos, la mujer ha desempeñado un papel esencial como cuidadora imprescindible de su familia enferma, debido a su proverbial abnegación

femenina.⁶⁵ La incorporación de la mujer al ámbito sanitario no fue un proceso sencillo, ya que tradicionalmente no resultaba aceptado que una mujer desempeñase funciones cuidadoras a enfermos ajenos a su estricto ámbito familiar. Las primeras congregaciones religiosas de atención a los pobres y enfermos fueron masculinas.

La enfermería moderna tiene su origen en Florence Nightingale (*la dama de la lámpara*, quien en 1860 implanta en Londres una escuela de enfermería femenina, dirigida por mujeres, dentro del Hospital St. Thomas, influyendo desde entonces en la respuesta sanitaria en toda Europa. Nightingale es considerada la madre de la enfermería contemporánea, situando a las enfermeras en roles docentes donde lideran las direcciones de las escuelas de enfermería, promoviendo la formación reglada de las enfermeras en cada uno de sus distintos niveles.^{239,240} (figura 30).

La continua evolución de la profesión enfermera para afrontar los retos de salud, en la sociedad y de los cuidados cada vez más centrados en la persona queda reflejada a lo largo de la historia. Por este motivo, el Consejo Internacional de Enfermería (CIE), como voz general de la enfermería, invita a volcarse en la profesión, en particular a invertir en la práctica avanzada, para afrontar los nuevos retos en salud.²⁴¹ Tal vez pueda parecer un concepto relativamente nuevo e innovador, pero lo cierto es que se pueden apreciar patrones claros de la transición de la enfermería hacia la práctica avanzada desde hace más de cien años.²⁴²

Si damos un paseo a través de la historia, en España la Ley de Instrucción Pública o Ley Moyano del 9 de septiembre de 1857 reguló las profesiones sanitarias existentes hasta ese momento. La Real Escuela de Enfermeras de Santa Isabel de Hungría, ubicada en el Instituto de Terapéutica Operatoria del Hospital de la Princesa de Madrid, y que fue fundada en el año 1896 por el Dr. Federico Rubio Galí, se considera la primera escuela de enfermeras de España.^{65,243}

Figura 30. Actividad enfermera de Florence Nightingale en el Hospital de Scutari



Fuente: Dumitrascu, *Medicine and Pharmacy Reports*. 2020.²⁴⁰

Sin embargo, el título de enfermería fue formalizado oficialmente en nuestro país en 1915, quedando así regulada la profesión enfermera.²⁴⁴ En Cataluña la primera escuela de enfermeras fue la Escuela de Santa Madrona, fundada en Barcelona en el año 1917. En 1919, y posteriormente durante la II República en 1933, la Mancomunidad y la Generalitat de Cataluña crearon la primera y la segunda escuelas oficiales de enfermería, las cuales vieron cesada su actividad en los años 1923 y 1936 respectivamente -por la dictadura de Primo de Rivera la primera, y del general Francisco Franco la segunda-.²⁴⁵

Como consecuencia de la Guerra Civil, entre los años 1936 y 1939 la formación de las escuelas de enfermería quedó suspendida. Una vez finalizada la guerra, se fundó el Cuerpo de Enfermeras de la Falange Española Tradicionalista y de las JONS (figura 31). Dicho título, tenía validez en todo el estado español, pudiendo estas enfermeras alcanzar la especialización como Enfermeras Visitadoras Sociales, o como Enfermeras de Guerra.^{246,247} La especialización de enfermería se inició con el Decreto de 4 de diciembre de 1953 cuyos artículos 6 y 7 facultaron al Ministerio de Educación y Ciencia para

autorizar el establecimiento de las especialidades que se considerasen oportunas y expedir los respectivos diplomas.²⁴⁸

Será en el año 1977 cuando la enfermería alcanza en España, por primera vez en su historia, el rango de estudio universitario de primer ciclo creándose la Diplomatura Universitaria de Enfermería.²⁴⁹ Desde la segunda mitad del siglo XX la especialización enfermera ha experimentado numerosos y significativos cambios hasta nuestros días, reconociéndose nuevas especialidades, suprimiéndose otras, o modificando su denominación, e incluso convirtiéndose en formaciones educativas independientes de la enfermería, como ha sido el caso de la podología y la fisioterapia. En 1999, con la Declaración de Bolonia del 19 de junio, la diplomatura de enfermería evoluciona a grado, permitiendo el acceso a los programas de postgrado y doctorado desde 2009.²⁴³

Figura 31. Enfermera de la Sección Femenina Tradicionalista y de las JONS



Fuente: Almansa. Enfermería Global. 2005.²⁴⁷

Aunque el concepto de enfermera especialista ya fue descrito en 1900 por De Witt,²⁵⁰ y posteriormente por Reiter en los años 40, acuñando el término de “Nurse clinician” para referirse a enfermeras con funciones avanzadas y especialistas, dicha figura no existía todavía en España.²⁵¹ La mayoría de los países comenzaron a desarrollar el potencial de esta nueva figura en las primeras décadas del siglo XX, extendiéndose rápidamente en

sus últimos años. Las experiencias en distintos países muestran que estas enfermeras surgen a demanda de la sociedad, y de su necesidad en reducir tiempos de espera, mejorando a su vez la asistencia, el acceso a la sanidad y sus costes.²⁵² En Estados Unidos, entre 1944 y 1946 se desarrollaron cuatro especialidades en enfermería, entre ellas en TB.²⁵³ En nuestro país las Enfermeras Visitadoras Sociales consiguieron su reconocimiento oficial en 1945, y hallaron su parcela profesional en la naciente estructura de Seguro Obligatorio de Enfermedad.²⁵⁴

Las funciones de los profesionales de enfermería especialista iniciaron su desarrollo en los años 70²⁵⁵, y han ido avanzando durante los tiempos,^{241,253,256-258} aunque la OMS ya recomendó la regulación de las especialidades de enfermería creando comisiones para tal objetivo en 1956, y proponiendo que esta nueva figura englobara las funciones de las enfermeras instructora y visitadora.²⁵⁹

La Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias (LOPS), reconoce a las enfermeras la autonomía y la responsabilidad en el ejercicio de la profesión que ejercen y señala que le corresponde la dirección, evaluación y prestación de los cuidados de enfermería orientados a la promoción, mantenimiento y recuperación de la salud, así como a la prevención de enfermedades y discapacidades. Y es precisamente bajo esta ley, a través de la que se confirma inequívocamente la competencia para el desempeño de la función gestora de las enfermeras, reconociendo a los profesionales sanitarios, incluyendo a las enfermeras, la competencia para desarrollar su función gestora, así como en ámbito asistencial, investigador, docente, de prevención e información y educación sanitarias.^{260,261}

Desde entonces han ido apareciendo nuevos roles enfermeros con gran variabilidad tanto en su denominación como en la regulación de su práctica o en sus requisitos formativos, como es el caso de los nuevos roles enfermeros, tales como la gestión enfermera de la demanda, la enfermera gestora o la enfermera de práctica avanzada.²⁶²⁻

264

El Consejo Internacional de Enfermería define la EPA como *“aquella enfermera que ha adquirido un conocimiento experto, habilidades para la toma de decisiones complejas y*

competencias clínicas para una práctica expandida, siendo las características de esta práctica definidas según el contexto y/o el país en cual ejerce su profesión, y recomienda un grado máster como nivel inicial".²⁴¹ El papel de las EPAs varía internacionalmente.²⁶⁵ Según el propio CIE, son líderes clínicos a la vanguardia de cambios en la prestación de asistencia sanitaria.²⁶⁶ Esta misma figura puede adoptar diversos nombres según los distintos países del mundo, pero lo que es consistente en la literatura es que sus funciones son tan seguras y efectivas como las de los facultativos, mejorando la calidad de vida de sus pacientes y obteniendo a su vez un elevado grado de satisfacción por parte del usuario.²⁶⁷ Además, desde el punto de vista organizativo y económico, la implantación de la EPA puede significar importantes ventajas en la mejora del sistema sanitario público; tanto en términos de costo-eficiencia como en accesibilidad, acercando a los servicios sanitarios para la comunidad.²⁶⁸⁻²⁷⁰ Las intervenciones realizadas por las EPAs no representan sobrecoste alguno añadido, disminuyendo los ingresos hospitalarios y la frecuentación de los servicios de urgencias.^{271,272}

En 2002 el CIE determinó su posición oficial sobre la EPA y desde entonces se han producido avances significativos en este campo en todo el mundo.²⁴¹ Las funciones de las EPA se extienden al ámbito de la medicina ampliando su desarrollo en las competencias relacionadas con la atención directa al paciente. La EPA ejerce su rol de forma autónoma en la evaluación clínica, diagnóstico, tratamiento y solicitud de pruebas complementarias diagnósticas o de control, planificación de la atención, y gestión de pacientes, abordando así mismo los problemas asistenciales susceptibles de intervenciones autónomas de enfermería,²⁵⁸ además de otros aspectos relacionados con las competencias adicionales como son la autonomía, el liderazgo clínico y profesional, la práctica colaborativa y consultiva, la docencia y la investigación.

La promoción de las competencias de liderazgo, y la unificación de competencias y capacidad investigadora, se han afianzado cada vez más como elementos robustos centrales de la educación y el despliegue de este nuevo rol profesional, juntamente al conocimiento y a la esperteza clínica de carácter avanzado. Reino Unido aplica un modelo formado por cuatro pilares que comprenden la práctica clínica, el liderazgo, la educación y la investigación.²⁴¹

Los estudios elaborados para la estimación del impacto de la EPA sobre la eficacia, efectividad, seguridad, eficiencia y satisfacción de los usuarios todavía son insuficientes, y la mayor parte de ellos se han desarrollado a nivel internacional. En 2004 la OCDE confeccionó un informe sobre los cambios en las políticas en salud y los roles avanzados de la enfermería fundamentado en 13 revisiones sistemáticas, 9 ensayos controlados de forma aleatoria comparando la práctica enfermera con la práctica médica, y 6 estudios de evaluación económica, y obtuvo unos resultados, a priori, superiores a los de la práctica tradicional.²⁷³ En palabras de Tedros Adhanom, Director General de la Organización Mundial de la Salud, *“Los gobiernos deberían ver el empleo de las enfermeras no como un costo, sino como una inversión en el desarrollo sostenible”*.²⁶¹

La campaña Nursing Now y el informe Triple Impacto,^{274,275} creado por el gobierno del Reino Unido, junto con la Secretaría de la Commonwealth, la Unión Europea, la OMS y el CIE, defienden la importancia de llegar a un conocimiento de la enfermería que permita entender su alcance y su contribución a la salud de las poblaciones, para poder garantizar que las enfermeras dispongan de las condiciones que les permitan desarrollar su verdadero potencial, y colaborar así a alcanzar la anhelada y comprometida meta para la cobertura global en salud. Coinciden en que el fortalecimiento de la enfermería también ayudará a lograr el quinto y el octavo objetivo de la Agenda para el Desarrollo Sostenible, es decir, la meta de alcanzar la igualdad de género y la de promover el crecimiento económico sostenido, inclusivo y sostenible, y empleo productivo y digno.^{13,276}

1.4.4.1 Enfermería en tuberculosis

La incorporación de la mujer a la lucha antituberculosa se ha producido simultáneamente a la incorporación y al progreso de la mujer a todas las demás prácticas, incluyendo las laborales y sociales. En el transcurso de la historia, la TB ha sido diagnosticada y tratada en sanatorios, dispensarios, preventorios y en salas de hospitales destinadas específicamente a pacientes tuberculosos, siempre con la ayuda de enfermeras, con escasa o nula formación, que poco a poco se fueron especializando. De la tisis surgieron los tisiólogos y lo que en el futuro derivaría en la neumología que

conocemos actualmente. De estas enfermeras que ayudaban a la rehabilitación de las toracoplastias surgió el germen de lo que acabaría siendo la fisioterapia respiratoria, y de las enfermeras dedicadas a la higiene, prevención y control de la TB podemos sugerir derivaron las futuras especialidades enfermeras. Por consiguiente, llegamos a la conclusión de que, a lo largo de la evolución histórica de las enfermedades infecciosas, tanto la TB como sus profesionales han evolucionado conjuntamente hasta derivar en especialidades ampliamente reconocidas en el día de hoy. En la enfermería relacionada con la TB no iba a ser de otra manera.

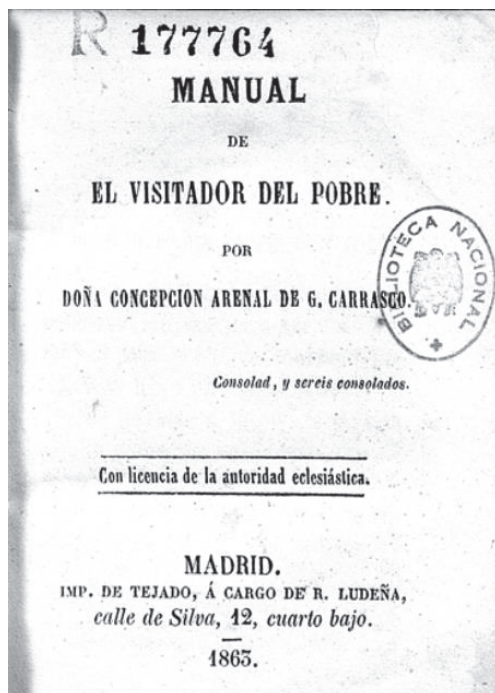
A pesar de la imprescindible función de la mujer y de la enfermera a lo largo de la historia de la lucha contra la TB, y de lo difícil y tortuoso del acceso de la mujer al mercado laboral en sanidad, salvo excepciones como el trabajo de Sauret "*la mujer en la historia de la tuberculosis*",⁶⁵ poco rastro de ello logramos encontrar en la literatura. Por ello es de justicia enfatizar que a lo largo de la historia primero las mujeres, luego las congregaciones religiosas y, posteriormente, la comunidad enfermera, han desempeñado un rol crucial en el manejo de la enfermedad. En España, en el año 1790, el Hospital de la Santa Creu de Barcelona fue el pionero en integrar a seis mujeres, hermanas de la Caridad, para las labores asistenciales. Durante la totalidad del siglo XIX, y hasta bien entrada la segunda mitad del siglo XX, estas mujeres fueron expandiéndose, incorporándose a muchos otros hospitales y sanatorios antituberculosos, asumiendo en ellos el cuidado de los pacientes, hasta la instauración de la enfermería como carrera profesional.⁶⁵ Estas religiosas de escasa preparación y capacitación técnica, en el transcurrir de los años adquirieron una adecuada formación profesional, habitando, ejecutando sus funciones, y a menudo falleciendo, en aquellas lamentables instituciones hospitalarias en las que realizaron una más que encomiable labor humanitaria. En cierta manera, la creación de esta y de otras órdenes religiosas hospitalarias femeninas supuso el primer paso para lograr el total reconocimiento del género femenino en el ámbito sanitario, y en el cuidado y la prevención de la TB más concretamente.⁶⁵

Gracias a una colaboración con la Fundación Rockefeller de Estados Unidos, país en el cual el papel de la enfermera visitadora de los dispensarios y preventorios antituberculosos ya se había creado en el 1905 (al igual que en otros países europeos

como Francia, Inglaterra y Alemania), en el año 1932 se crea en España la Escuela Nacional de Enfermeras Visitadoras,²⁷⁷ con la misión de colaborar en el control epidemiológico e instruir sobre medidas de higiene y de contagio de la enfermedad. Esta escuela proporcionó formación reglada para enfermeras destinadas a dispensarios antituberculosos, y en 1934 se forma la Asociación Profesional de Enfermeras Visitadoras en nuestro país. La enfermera visitadora debía de convertirse en una «intermediaria entre el cuerpo médico y las clases menesterosas de una población», siendo su misión principal la de prevenir las enfermedades y cultivar la salud.²⁵⁹ Este movimiento de institucionalización de la visitadora sanitaria no es ajeno a la propia evolución de la enfermería en la España de finales de siglo XIX y primeras décadas del XX, ni puede separarse de ella.²⁵⁴ En este proceso de formación de las Enfermeras Visitadoras destaca el papel de Concepción Arenal, como su precursora en la España de 1935. No obstante, desde 1860 ya encontramos registros de las enfermeras visitadoras, como la obra de la misma Arenal “Manual del Visitador del Pobre” (figura 32) donde se puede apreciar la faceta comunitaria que distinguía a las Enfermeras Visitadoras, constituyendo un precedente de la especialización en enfermería (figura 33).^{65,277,278}

Figura 32. Manual del visitador del pobre

Figura 33. Enfermera visitadora. 1906



Fuente: Biblioteca Nacional de España.
<https://www.bne.es>

Fuente: Sauret. SEPAR 2015.⁶⁵

Desde entonces y hasta ahora el desempeño enfermero ha sido fundamental. Hasta tal punto se reconoce su labor que actualmente los programas de control de la TB consideran a la enfermería como un socio histórico en el trabajo contra la enfermedad.²⁷⁹ Las guías, protocolos y planes de prevención y control de la TB se realizan a través de grupos de trabajo y sociedades en los que enfermería forma parte, presentando un papel muy activo. Sin embargo, a pesar de lo vivido históricamente, es difícil encontrar referencias del papel de la enfermera a lo largo de la historia de la TB en la literatura.

La OMS manifiesta que: *...”alrededor del mundo, el rol profesional de las enfermeras es subestimado y poco apreciado de múltiples maneras. Esto además se ve reflejado en las condiciones laborales de las enfermeras alrededor del mundo, quienes reportan trabajar bajo condiciones de sobrecarga laboral, fuertes estructuras de subordinación que no les permiten dar todo lo que podrían dar, y poco margen de decisión que no les permite hacer uso de todas sus capacidades” ...*²⁶¹ Afortunadamente la creación de procesos enfermeros y unidades gestionadas por enfermería es, cada vez, más frecuente en el primer mundo.^{280–282}

En la UCTB-HUB la enfermera especializada en TB gestiona por completo el proceso asistencial, diagnóstico y terapéutico, tanto de los pacientes con sospecha de TB, como de sus contactos una vez diagnosticados, así como su tratamiento y seguimiento, asegurando una correcta adherencia al tratamiento, llevando a cabo sus actividades dentro del proceso asistencial integrado. Del mismo modo ejecuta y desarrolla programas de prevención de TB en poblaciones de riesgo, diagnosticando y tratando ITB en aquellas poblaciones susceptibles de reactivación. En la UCTB-HUB enfermería ejerce su rol autónomo incidiendo directamente su actividad asistencial sobre el paciente y sus familias, diagnosticando, declarando, instruyendo y acompañando al paciente en todo lo preciso relacionado con el proceso y su patología, manteniendo a su vez estrecha relación con las enfermeras de Salud Pública, intercambiando información para una más eficiente atención especializada. La docencia y formación de equipos enfermeros de otros centros del área, de donde la UCTB-HUB es referente en TB, TB-MDR y TB-XDR, o la actividad investigadora, participando o liderando numerosos estudios y proyectos

competitivos, forman parte de las funciones de la enfermera especialista en TB del HUB completando su función asistencial, gestora, docente e investigadora.

Actualmente l' Institut Català de la Salut trabaja en el desarrollo del reconocimiento del rol de las enfermeras especialista como EPAs, para equipararlas a otras entidades asistenciales públicas sanitarias del país que ya han iniciado este reconocimiento, e incluye en este rol la función desarrollada por la enfermera especializada en TB.

Los programas y protocolos asistenciales en los diferentes ámbitos sanitarios deberían estar en basados, entre otros, en los principios de la asistencia sanitaria centrada en la persona, y una vez puestos en marcha, deberían ser evaluados periódicamente en un proceso dinámico que permitiese introducir las modificaciones necesarias para mejorarlos. La necesidad de poner en marcha este estudio se basa, precisamente, en la voluntad de evaluación de los programas enfermeros de diagnóstico y tratamiento de infección tuberculosa que nuestra Unidad lleva a cabo en poblaciones de riesgo desde hace muchos años, para conocer su efectividad y evolución a lo largo del tiempo, y para poder así introducir instrumentos de mejora que permitan el perfeccionamiento de los mismos a las poblaciones y circunstancias actuales, a través de la evidencia científica desarrollada durante los últimos años y, sobre todo, de la experiencia propia en nuestro entorno. A menudo, se tiende a minusvalorar la valiosa información que proporcionan la evaluación de los programas propios, y se adoptan prácticas de otros ámbitos en los cuales funcionan, pero que no necesariamente lo harían en el ámbito propio. Utilizar la evidencia generada por la propia experiencia para mejorar el proceso asistencial ha sido durante años la filosofía de la UCTB-HUB, parte de la cuál ha sido publicada.^{158,196}

El propósito de este proyecto es evaluar el proceso asistencial de una unidad de TB, que se sustenta en la labor asistencial de enfermeras especialistas en TB -enfermeras de práctica avanzada-, en lo que hace referencia al diagnóstico y tratamiento de ITB para la prevención de la TB en personas en riesgo. Por otra parte, la detección de las debilidades del proceso asistencial permitirá realizar los ajustes pertinentes para mejorarlo. Finalmente, la experiencia acumulada, se ha difundido para que pueda ser utilizada en otras unidades y ámbitos asistenciales similares. Este proyecto se ha llevado a cabo

recogiendo la información de las bases de datos asistenciales de la UCTB-HUB, donde para cada uno de los programas (casos de TB, contactos y cribado de poblaciones de riesgo) se recogen de manera prospectiva los datos de filiación, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, de tratamiento y evolución de los casos. Si bien los diferentes estudios que se han llevado a cabo formalmente tienen un diseño retrospectivo, tienen el valor de que toda la información se ha recogido de manera prospectiva a lo largo del período de estudio por las enfermeras de programa paralelamente a las visitas de los pacientes, mediante un formulario diseñado a tal efecto.

Hipótesis

2. Hipótesis

El tratamiento de la infección tuberculosa, y de la infección de reciente adquisición, con riesgo de progresión a enfermedad activa, es uno de los pilares de la prevención y control de la TB en países de baja incidencia. La efectividad de dicha estrategia dependerá, sin embargo, de la culminación del proceso diagnóstico-terapéutico por parte de las personas infectadas.

La ausencia de manifestaciones clínicas en los contactos de tuberculosis disminuye la percepción del problema, y la necesidad de tratarse. A su vez, en otras poblaciones -pacientes con comorbilidades y polifarmacia-, la conclusión del tratamiento puede verse amenazada por intolerancia, problemas intercurrentes e interacciones farmacológicas.

Las estrategias de cribado de infección tuberculosa en los candidatos a terapias biológicas no están bien establecidas. Sin embargo, ha habido una progresiva transición del método clásico de la prueba tuberculínica a los IGRA, los cuales permiten reducir el número de diagnósticos y de tratamientos preventivos. Sin embargo se ha de tener en cuenta que, a pesar de la optimización del cribado y tratamiento de la infección tuberculosa, siguen produciéndose casos de tuberculosis activa. Una de las medidas recomendadas sería la repetición sistemática de la prueba de cribado en los casos inicialmente negativos, para detectar nuevas infecciones en el curso de tratamiento de la terapia biológica.

La priorización del estudio de contactos de tuberculosis se basa en las características del caso índice, de la persona expuesta y del tipo de exposición. Sin embargo, los factores relacionados con el riesgo de infección no están bien definidos, en particular la intensidad y duración de la exposición.

En base a las premisas previas, se han establecido 6 hipótesis.

1. El abordaje de la infección tuberculosa, mediante un programa basado en un proceso asistencial integrado y gestionado por enfermería especialista, es efectivo para la captura de población en riesgo, conclusión y seguridad del tratamiento preventivo.
2. Dada la diversidad de las poblaciones en riesgo -desde personas sanas hasta pacientes con comorbilidades-, cabe esperar diferencias en la adherencia al proceso diagnóstico-terapéutico, que a su vez obedecerán a causas diferentes.
3. Es esperable que la labilidad, los eventos intercurrentes y las interacciones por la polifarmacia, dificulten la conclusión del tratamiento preventivo en los candidatos a trasplante renal, a la vez que suponga un incremento de la actividad asistencial.
4. La transición de la prueba tuberculínica a los IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) para la detección de infección tuberculosa en pacientes candidatos a terapias biológicas, se traducirá en una reducción en los diagnósticos de infección y de los tratamientos preventivos, sin aumentar el riesgo ulterior de tuberculosis activa.
5. Los casos de tuberculosis desarrollados en el curso de las terapias biológicas no son prevenibles mediante la repetición periódica sistemática del cribado en aquellos con resultado negativo en el cribado pre-tratamiento y, en consecuencia, no estaría indicado.
6. En el estudio de contactos de tuberculosis, la valoración de los factores dependientes del caso índice, de la persona expuesta y del tipo de exposición, deberían permitir estratificar los contactos según el riesgo de infección y permitiendo así priorizar el estudio de aquellos con un riesgo a priori más alto.

Objetivos

3. Objetivos

1. Determinar la efectividad de un programa de detección y tratamiento de infección tuberculosa e infección de reciente adquisición, basado en un proceso asistencial integrado, y gestionado por enfermería especialista, en una unidad especializada de tuberculosis.
2. Conocer las tasas de adherencia al proceso diagnóstico-terapéutico de infección tuberculosa e infección de reciente adquisición, así como los factores asociados a pérdidas y abandonos en las diferentes etapas de la cascada asistencial.
3. Determinar las tasas de conclusión del tratamiento preventivo, la tolerabilidad y el perfil de toxicidad de éste, y el exceso de carga asistencial en el curso del proceso diagnóstico-terapéutico en pacientes candidatos a trasplante renal.
4. Establecer la efectividad de diferentes estrategias diagnósticas de infección tuberculosa para prevenir el desarrollo de tuberculosis activa en pacientes candidatos a terapias biológicas.
5. Determinar si los pacientes que desarrollan tuberculosis en el curso de terapias biológicas hubiesen sido susceptibles de ser prevenibles mediante el cribado periódico sistemático en aquellos con un resultado pre-tratamiento negativo.
6. Determinar en qué medida el modelo utilizado habitualmente en la práctica clínica de estudio de contactos, basado en la combinación de variables relacionadas con el caso índice y las características de exposición, es capaz de predecir infección en los individuos expuestos.

Material, métodos y resultados

4. Material, métodos y resultados

Para dar respuesta a los 6 objetivos establecidos, se diseñaron 4 estudios, todos ellos llevados a cabo en la UCTB-HUB, donde el trabajo asistencial está basado en programas enfermeros de diagnóstico y tratamiento de infección tuberculosa, gestionados por enfermería especialista. La actividad relacionada con la ITB en la UCTB está protocolarizada en tres tipos de programa, uno para cada una de las poblaciones de riesgo: contactos de pacientes con TB pulmonar o laríngea -grupo contactos-, candidatos a terapias biológicas – grupo Pre-Bio-, y candidatos a trasplantes – grupo Pre-TR.

Dado que los protocolos y el proceso asistencial comparten muchos elementos comunes de cada una de las tres poblaciones a estudio, en primer lugar se da una visión global de la metodología del proyecto en su conjunto, para más adelante detallar la metodología específica y el resultado de cada uno de los estudios que lo componen, dispuestos en función de los estudios llevados a cabo.

4.1 Ámbito de realización del proyecto

Los estudios que forman parte de este proyecto han sido realizados en la UCTB-HUB, ubicada en el municipio de L'Hospitalet de Llobregat, y que forma parte de la Gerencia Territorial Metropolitana Sur, siendo hospital de referencia para más de 343.000 habitantes de L'Hospitalet de Llobregat Sur y El Prat de Llobregat. Ejerce, además, de centro de referencia en los procesos que requieren de alta tecnología para más de dos millones de habitantes de las áreas Metropolitana Sur, Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. El HUB es uno de los 5 hospitales que hay en toda Cataluña acreditados como centros de tercer nivel, el máximo nivel de complejidad.

En 2004 se implantó un modelo organizativo del tratamiento de la TB en el área Metropolitana Barcelona-Sur -entonces, Costa de Ponent-, que centralizó la atención de la TB en unidades especializadas, mientras que la asistencia primaria actuaría como agente vehiculizador de los pacientes con sospecha o ya diagnosticados. Desde entonces son estas unidades las encargadas de la identificación, estudio y tratamiento de los contactos, así como del cribado y tratamiento de otras poblaciones en riesgo.

La UCTB-HUB inició su andadura como consulta monográfica en los años 80 y tras 35 años de historia se ha consolidado como unidad de referencia. Recientemente acreditada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) como Unidad de TB Especializada de Alta Complejidad con criterios de Excelencia, la UCTB cuenta con dos enfermeras de programa a tiempo completo, 3 médicos especialistas en patología infecciosa y 1 neumólogo. La Unidad dispone además de la asistencia de 1 profesional que ejerce labores de soporte administrativo. La actividad asistencial se desarrolla principalmente a través de programas de intervención enfermera basados en procesos asistenciales integrados, en los cuales enfermería es la piedra angular. La UCTB-HUB organiza la actividad asistencial entorno a un equipo de enfermería especializado que se ocupa de dar asistencia tanto a la TB activa e infecciones por MNT como de la realización los estudios de infección tuberculosa, realizando el mapeo en los contactos de TB, y aplicando los protocolos de cribado de ITB para los estudios de las distintas poblaciones de riesgo que lo requieren. La excepción a esto son los enfermos de TB coinfectados con VIH los cuales son controlados en la unidad de VIH, aunque sus contactos también son asumidos por la UCTB para estudio y tratamiento de infección tuberculosa, si precisan.

La UCTB cuenta con un espacio propio de uso exclusivo, el cual se encuentra ubicado fuera del hospital central, en un área ventilada y soleada, especialmente remodelada y diseñada para su función. Dispone de secretaría propia, 3 consultas médicas y 2 de enfermería donde simultáneamente se asiste a pacientes en la unidad 5 días a la semana -de lunes a viernes-, y una sala terapéutica con presión negativa para atender a pacientes potencialmente contagiosos. Para completar la unidad contamos en el mismo espacio con sala de reuniones, almacén, sala de espera y baño propios para nuestros pacientes. La unidad está considerada como centro extractor propio para todos nuestros pacientes, realizando la obtención y recogida de muestras biológicas en el mismo espacio y de forma simultánea a la atención asistencial facultativa y/o enfermera, sin precisar remitir al paciente a otras áreas de extracción del hospital. Los pacientes disponen de dos números teléfono de contacto directos de la unidad (un número fijo y otro de telefonía móvil) a través de los cuáles pueden contactar 24h al día, correo electrónico propio de la unidad y, en los últimos tiempos, con mensajería a través de la

aplicación informática WhatsApp, pudiendo realizar visitas a distancia telemáticamente a través de webcam o videollamada.

En los últimos años la incidencia de la TB activa ha disminuido pero la prevención aumenta enormemente pudiendo afirmar que en la actualidad el 90% del trabajo que se desarrolla en la UCTB va orientado al diagnóstico y tratamiento de la ITB. Para ello la consulta de enfermería constituye el pilar fundamental llevando a cabo la identificación, el diagnóstico y el tratamiento preventivo, si precisa, a través de intervenciones enfermeras de educación sanitaria, facilitando el acceso a la unidad, ejecutando la monitorización y prevención de los posibles efectos secundarios de la medicación, el control de la toxicidad, el refuerzo de la adherencia al tratamiento, y recuperando activamente y reprogramando aquellas visitas no presentadas.

4.2 Proceso asistencial de prevención de tuberculosis

El proceso asistencial de prevención de TB de la UCTB-HUB se lleva a cabo aplicando protocolos asistenciales de diagnóstico y tratamiento de infección tuberculosa. Enfermería gestiona los programas, realiza la valoración clínica y las pruebas diagnósticas, refuerza la adherencia al tratamiento, monitoriza la tolerabilidad del mismo y gestiona las visitas no presentadas minimizando la pérdida de casos en cualquier escalón del proceso. El clínico asiste a enfermería en todo lo necesario en dicho proceso, determina el diagnóstico de ITB, realiza la indicación de tratamiento preventivo más adecuado y modifica las pautas de tratamiento, si es preciso.

La UCTB-HUB aplica los protocolos asistenciales de ITB adaptados a las especificidades de cada una de las poblaciones susceptibles. Existen, sin embargo, una serie de elementos comunes a todas ellas:

- Evaluación clínica. Incluye los antecedentes médicos, los datos epidemiológicos relativos a TB e infección TB y la revisión de los tratamientos en curso.
- Diagnóstico. Incluye la radiología de tórax y el diagnóstico de infección TB mediante la prueba tuberculínica (PT) y/o el QuantiFERON (QFT).

- Tratamiento preventivo de ITB. A los pacientes y contactos considerados infectados, y una vez descartada TB activa, se les indica tratamiento de ITB, de acuerdo con los criterios diagnósticos y las pautas establecidas en los protocolos respectivamente (ver más adelante).
- Adherencia y acontecimientos adversos. El control de la adherencia al tratamiento y toxicidad del mismo se lleva a cabo durante las visitas enfermeras que se realizan periódicamente de forma protocolizada. La adherencia al tratamiento se monitoriza en cada visita mediante una entrevista semiestructurada, la coloración de la orina en caso de tratamientos con rifampicina, y/o la detección de metabolitos en orina en el caso de la isoniacida (test de Eidus-Hamilton).²⁰⁰ La toxicidad se controla a través de la realización, en la misma unidad de TB y el mismo día de la visita, de una extracción sanguínea -función hepática- a las 4 semanas para los regímenes de 3 meses; 4 y 12 semanas para los regímenes de 4 y 6 meses; y 4, 12 y 20 semanas para los regímenes de 9 meses, añadiendo tantos controles y visitas extras como la enfermera de programa crea oportuno, minimizando así los desplazamientos del paciente. La recuperación y reprogramación de visitas no presentadas se realiza diariamente dentro de la rutina de la Unidad.

4.2.1 Diagnóstico de la infección tuberculosa

Desde el inicio de la atención a pacientes con TB se ha estado realizando el Estudio Convencional de Contactos (ECC) de todos los casos de TB pulmonar o laríngea, ya fueran convivientes, comunitarios, o laborales -con la colaboración de la UVE-BCN SUR-. A partir de 2002, y a raíz de iniciar el Servicio de Reumatología de nuestro hospital los tratamientos biológicos -anti-TNF-, la UCTB asumió los cribados para ITB de este grupo de pacientes. En 2005 se añadieron los candidatos a tratamientos biológicos del servicio de Dermatología y Digestivo. En la actualidad también son remitidos a la unidad pacientes procedente de Neurología, Oftalmología, Neumología, Medicina Interna, así como los procedentes del Instituto Catalán de Oncología (ICO) que precisan valoración para tratamientos preventivos de ITB. En el año 2013 se inició el cribado para los pacientes candidatos a TR con el programa Pre-TR y en el 2017 los del programa de trasplante hepático.

Tanto las pruebas diagnósticas para ITB como su tratamiento han sufrido variaciones a lo largo del tiempo de acuerdo con los conocimientos emergentes en el campo, las guías de práctica clínica y nuestra propia experiencia (tabla M1). Así mismo, los protocolos han sido modificados durante estos 15 años para dos de las tres poblaciones a estudio (grupo contactos y pre-biológicos). Los tres protocolos están basados en un proceso asistencial integrado en el cual, en una única sesión, se lleva a cabo una primera visita de enfermería (donde se revisa la historia clínica del paciente recogiendo datos de filiación, epidemiológicos, clínicos, antecedentes y factores de riesgo de TB, datos diagnósticos y de tratamiento), junto con la realización de la PT ejecutada según la técnica de Mantoux,⁶³ con o sin QFT, más radiología de tórax. A todos los pacientes se les realiza PT, y/o QFT (QFT-GIT de enero 2010 a noviembre de 2017, y QFT-Plus en adelante), excepto si previamente habían sido diagnosticados o tratados para ITB o TB. Se descarta TB activa en todos los participantes mediante visita médica, revisión de la radiología de tórax, e incluso recogida de muestras si fue preciso, y en todos ellos se identifican los potenciales factores de riesgo para TB, así como el tratamiento inmunosupresor recibido, si es el caso.

Para el estudio de contactos las estrategias de diagnóstico a lo largo de los años han sido las siguientes: inicialmente se utilizó la PT en dos tiempos, añadiendo en enero de 2012 el QuantiFERON-TB Gold (QFT) -QuantiFERON-TB Gold In-tube hasta diciembre de 2017 y QuantiFERON-TB Gold Plus a partir de diciembre de 2017- uno de los IGRA disponibles- retirando posteriormente el segundo tiempo de la PT, manteniendo la PT más QFT para, finalmente, realizar únicamente QFT como test diagnóstico. Algo similar ha ocurrido con las estrategias de cribado para los pacientes candidatos a tratamientos biológicos (Programa pre-Bios). Dicho programa, iniciado en 2003, ha pasado por diferentes períodos: PT en dos tiempos (2003-octubre 2006); PT en dos tiempos combinada con QFT (noviembre 2006-mayo 2008); PT en un tiempo, en combinación con QFT (enero 2008-diciembre 2014). En enero de 2015, la estrategia de tratamiento pasó a basarse únicamente en los resultados del QFT, manteniendo la PT como medida de seguridad para detectar posibles casos entre los pacientes con resultados discordantes. Finalmente, en junio de 2020 se dejó únicamente QFT como prueba diagnóstica. En el programa de cribado y tratamiento para ITB para pacientes candidatos a TR (Programa

Pre-TR), el cribado de Infección TB se ha realizado siempre mediante el QFT desde el inicio del mismo en enero de 2013 (tabla M1).

La indicación del tratamiento preventivo también ha sido modificada a lo largo de los años pasando de ser recomendada con PT y/o IGRA positivo, a tratar únicamente los casos con IGRA positivo, independientemente del resultado (o de la realización o no) de la PT. A los pacientes con resultado positivo de PT y/o QFT (dependiendo del periodo de estudio), y una vez descartada TB activa, se les indicó tratamiento preventivo-tratamiento de infección tuberculosa, realizando el control y seguimiento de la terapia preventiva mediante visitas de enfermería durante la totalidad del mismo (9, 6, 4 o 3 meses).

4.2.2 Tratamiento de la infección tuberculosa

Como podemos observar en la tabla M1, el tratamiento preventivo para ITB ha sido, de igual forma que la indicación del mismo, modificado a lo largo de los años: la isoniacida ha pasado de administrarse 9 a 6 meses en pacientes candidatos a terapias biológicas, y se introdujo la combinación de rifampicina e isoniacida de 3 meses de duración como la pauta de primera elección para los tres grupos de estudio, reservando isoniacida sola 6 meses y rifampicina sola 4 meses, como pautas alternativas.

Tabla M1. Evolución de las estrategias de cribado y tratamiento para infección tuberculosa a través del tiempo.

Contactos	2006-2011	2011-2014	2015-2020	2020
-Estrategia de cribado	2-PT	2011-2012 BCG: 2-PT/QFT; no-BCG: 2-PT 2013-2014 BCG: PT/QFT; no BCG: PT	BCG: QFT; no-BCG: PT/QFT	QFT
-Tratamiento (1ª elección)	Isoniacida x 6 meses Rifampicina más Isoniacida x 3 meses			
Pre-Bio	2006-2008	2011-2014	2016-2020	2020
-Estrategia de cribado	2-PT 2-PT+QFT	PT+QFT	PT/QFT	QFT
-Tratamiento (1ª elección)	Isoniacida x 9 meses		Isoniacida x 6 meses	Rifampicina más Isoniacida x 3 meses
Pre-TR	2006-2012			
-Estrategia de cribado	N.R. QFT			
-Tratamiento (1ª elección)	N.R. Rifampicina más Isoniacida x 3 meses			

PT: prueba de tuberculina; QFT: quantiferon.

Fuente. Elaboración propia.

4.2.3 Seguimiento y control del tratamiento de infección tuberculosa

El seguimiento del tratamiento preventivo se realiza mediante visitas enfermeras periódicas cuyo objetivo es facilitar el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes, a través de la educación sanitaria, la monitorización de la toxicidad y el control y refuerzo de la adherencia. Las visitas de seguimiento enfermero se realizan de forma protocolizada como mínimo a la 3ª-4ª semana de inicio de tratamiento -en caso de TP de 3 meses de duración-, añadiendo controles sucesivos a las 12 y 20 semanas -en caso de TP de 4, 6 o 9 meses-. Enfermería puede modificar y/o realizar tantas visitas de seguimiento extra como sea preciso. En cada una de las visitas enfermeras se realiza una entrevista semiestructurada, en la que se confirma la tolerancia y la correcta toma de la medicación (fecha de inicio, pauta indicada, número de pastillas, hora de ingesta de las mismas y condiciones de la administración, y fallos en dosis/días de tratamiento), así como la presencia/ausencia de sintomatología asociada con el TP, y la adherencia al mismo a través de datos aportados por el propio paciente a lo largo de la entrevista, determinación de metabolitos del fármaco en orina -en el caso de tratamiento con Isoniacida-, coloración de la orina -en caso de tratamiento con rifampicina- o recuento de pastillas, si es oportuno.

Para la valoración de la toxicidad del tratamiento se realiza una determinación de las pruebas hepáticas y se interroga al paciente sobre posibles efectos secundarios y sintomatología que pueda estar asociada al TP. Consideramos toxicidad cualquier sintomatología que presente el paciente y que esté directamente relacionada con el TP. Suspendemos el TP cuando existe alguno de los siguientes supuestos de toxicidad relacionados con el tratamiento: sintomatología clínica reportada por el paciente o hepatitis clínica y/o elevación x 5 veces las transaminasas basales -paciente con ausencia de sintomatología clínica y elevación x 5 veces los valores basales de transaminasas, o pacientes con sintomatología clínica y elevación x 3 de las transaminasas basales-. Definimos discontinuidad cuando ha habido interrupción del tratamiento. La discontinuidad puede ser temporal -aquella discontinuidad de al menos dos días consecutivos- o indefinida, independientemente de la causa. Tras la recuperación de la sintomatología que originó la discontinuidad del tratamiento, éste puede continuarse,

con la misma pauta inicial o con otra pauta modificada, si la discontinuidad no ha sido mayor de 2 semanas, añadiendo el tiempo perdido a la fecha prevista de finalización del tratamiento. Una vez transcurrido este plazo de tiempo, se valora reiniciar la pauta completa para finalizar el tratamiento con la pauta inicial o con una nueva pauta modificada, según criterio facultativo.

4.3 Población de estudio

La población de estudio de este proyecto está constituida por personas ≥ 18 años, evaluadas para infección TB en la UCTB-HUB entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2022. Se han incluido todos los casos derivados a la UCTB-HUB para evaluación de ITB, y tratamiento si procede, los cuales se agrupan en tres cohortes: 1. contactos de pacientes con TB activa; 2. pacientes con insuficiencia renal crónica terminal candidatos a TR (programa Pre-TR); y 3. pacientes con enfermedades inmuno-mediadas candidatos a recibir terapias biológicas (programa Pre-Bios).

4.4 Fuentes de datos

La información para la realización de los cuatro estudios que forman parte de este proyecto ha sido obtenida de las bases de datos asistenciales de la UCTB, en las cuales enfermería ha recopilado sistemáticamente todos los datos, de manera prospectiva, a lo largo del proceso asistencial.

A continuación, se enumeran las variables recogidas:

- Demográficas y epidemiológicas: edad, sexo, lugar de nacimiento, país de alta/baja prevalencia de TB -en caso de pacientes nacidos fuera de España-, vacunación BCG y factores de riesgo e historia de infección TB (TB previa y tratamiento, prueba de la tuberculina [PT], contacto de TB de riesgo, tratamiento preventivo previo).
- Clínicas: indicación para evaluación de infección TB, co-morbilidades, datos radiológicos (Rx simple u otros si los hubiera), resultado de las pruebas realizadas para cribado de ITB (PT y/o QFT).

- Tratamiento: fecha de inicio y finalización, pauta indicada, necesidad y causa de cambio de pauta, adherencia, toxicidad, tipo y gravedad de la toxicidad si se produjese, discontinuación temporal o definitiva del tratamiento y causa, en caso de producirse.
- Disposición final: conclusión del tratamiento, pérdida de seguimiento, desarrollo TB o muerte.

4.5 Análisis de los datos

Acorde con los objetivos planteados, se han realizado los análisis encaminados a determinar: 1) tasas de conclusión de tratamiento, 2) efectos adversos y perfil de toxicidad del tratamiento, 3) desarrollo de TB, 4) las carencias y los factores asociados a las pérdidas en la cascada asistencial de prevención de TB, y 5) un modelo predictivo de infección tuberculosa en contactos de TB. Aunque en cada uno de los estudios llevados a cabo se detallan los aspectos metodológicos, en este apartado se definen los conceptos globales del análisis:

1) Carencias de la cascada asistencial de prevención de TB. Se determinó la proporción de casos perdidos en cada uno de los escalones del proceso -cascada- asistencial para prevención de TB, y se investigaron los factores asociados a las pérdidas. El análisis se realizó para el conjunto de la población estudiada, por poblaciones (contactos, pre-TR y pre-Bios) y temporal (3 periodos consecutivos de 5 años cada uno).

2) Tasa de conclusión de tratamiento. Se definió como la proporción de individuos que finalizan el tratamiento preventivo, sobre el total al que se le indica. Se consideró que se había completado el tratamiento cuando el paciente había recibido los días de tratamiento que correspondían por la pauta asignada, con o sin discontinuación temporal del mismo. En caso de cambio de pauta, se consideró tratamiento completo si se completó la duración establecida a priori, la cual podría ser con una pauta nueva completa o bien habiéndolo completado con la nueva.

3) Seguridad y perfil de toxicidad del tratamiento. Se definió como efecto adverso del tratamiento, aquel acontecimiento ocurrido en el curso de éste y hasta 4 semanas posteriores a su finalización. No se definieron, *a priori*, criterios para determinar la

potencial asociación con los fármacos y gravedad. Dicha relación y su gravedad se establecieron según el criterio médico, tal y como quedó reflejado en el proceso asistencial al paciente.

4) Modelo predictivo de ITB en contactos. Se desarrolló un modelo basado en la combinación de variables relacionadas con el caso índice, la persona expuesta y las características del contacto y se determinó su capacidad predictiva de infección tuberculosa.

5) Desarrollo de TB. En el programa pre-TR, se buscó el desarrollo de TB únicamente en los casos sometidos a tratamiento preventivo, mientras que en el caso del programa pre-Bios, se hizo en todos los casos estudiados, independientemente de si recibieron o no tratamiento de infección tuberculosa. Dado que el seguimiento de los pacientes que no reciben tratamiento finaliza una vez finalizado el proceso diagnóstico, para saber si se ha desarrollado TB activa, se realizó una revisión de la historia clínica informatizada de los pacientes y se consultó con la UVE-BCN SUR. Dicha revisión ha permitido, además, conocer en qué situación -bajo qué tratamiento biológico, caso de los pre-Bios, y si se ha producido el trasplante, caso de los pre-TR-.

Desde el punto de vista del análisis estadístico, se realizaron análisis descriptivos de las respectivas cohortes de estudio, expresando medidas de tendencia central y dispersión como medias, porcentajes y desviaciones estándar, según correspondió con los datos obtenidos. Las tasas de conclusión de tratamiento se expresaron como porcentajes, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) 95%. El desarrollo de TB activa se expresó mediante la probabilidad actuarial de permanecer libre de enfermedad a lo largo del seguimiento, mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Los factores asociados a las pérdidas en la cascada asistencial se determinaron mediante análisis de regresión logística uni- y multivariado. El nivel de significancia se fijó en un α del 5%, utilizando intervalos de confianza del 95%. Los análisis estadísticos de todos los estudios se realizaron con IBM SPSS versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

4.6 Aspectos éticos

Todos los estudios han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge-Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

4.7 Metodología específica de los estudios y sus resultados

4.7.1 Estudio 1: *“Identificación de lagunas en la cascada asistencial de infección tuberculosa en un entorno de baja incidencia”* (ver publicación anexada), que cubre los objetivos 1 (“Determinar la efectividad de un programa de detección y tratamiento de infección tuberculosa e infección de reciente adquisición, basado en un proceso asistencial integrado, y gestionado por enfermería especialista, en una unidad especializada de tuberculosis”) y 2 (“Conocer las tasas de adherencia al proceso diagnóstico-terapéutico de infección tuberculosa e infección de reciente adquisición, así como los factores asociados a pérdidas y abandonos en las diferentes etapas de la cascada asistencial”).

Material y métodos

Diseño. Se llevó a cabo un estudio observacional transversal retrospectivo de personas en riesgo de TB en la UCTB-HUB.

Población y periodo de estudio. La población del estudio incluyó a personas de 18 años o más, elegibles para ser evaluadas para infección tuberculosa debido a exposición reciente con TB activa, o por ser candidatos a tratamiento biológico o a trasplante de órgano, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2020. No se incluyeron pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que no son tratados en la unidad de TB.

Diagnóstico y tratamiento de infección tuberculosa. La estrategia de diagnóstico y los regímenes de tratamiento de la infección tuberculosa fueron cambiando con el tiempo. La evaluación incluyó una radiografía de tórax y una prueba inmunodiagnóstica, según el protocolo en ese momento (la prueba cutánea de la tuberculina [PT], la prueba

QuantiFERON®-TB Gold [QFT; Qiagen, Hilden, Alemania], o ambas). (Ver punto 4.3.1 - diagnóstico de la ITB-de la metodología general).

Definición de la cascada de infección tuberculosa. La cascada de ITB se define como el proceso completo por donde el individuo transita desde la identificación de una persona en riesgo de infección tuberculosa, hasta la finalización de un tratamiento preventivo para la enfermedad. Comprende una serie de etapas que contienen un estadio (donde identificamos el número de individuos que llegan a ese punto de atención) y una brecha (donde ubicamos aquellos que no alcanzan el siguiente eslabón), cuantificada como la diferencia entre etapas. Adoptamos la cascada de ITB previamente descrita por Alsdurf et al. en la literatura para poder comparar nuestros resultados. Dicha cascada incluye los siguientes escalones o etapas: 1º) decisión de cribado de infección TB -candidatos a ser estudiados para infección tuberculosa-; 2º) cribado para infección TB -proporción de cribados del total previsto-; 3º) resultado del cribado -proporción con resultado del total de cribados-; 4º) referidos con resultado positivo -proporción de referidos a visita médica de total con resultado positivo-; 5º) proceso de evaluación completado -proporción que completan el proceso diagnóstico de los referidos-; 6º) indicación de tratamiento preventivo -proporción a la que se le recomienda tratamiento del total con indicación-; 7º) inicio del tratamiento preventivo -proporción que inicia el tratamiento del total a que se ha recomendado-, y 8º) compleción del tratamiento preventivo -proporción que completa el tratamiento del total que lo inicia-. Agrupamos los 8 estadios de la cascada descritos en 3 “Outcomes” o resultados principales (“Outcome” 1: Proporción de los que candidatos que acuden para estudio de infección tuberculosa de entre todos los que deberían acudir; “Outcome” 2: proporción de candidatos que finalizan su proceso diagnóstico de entre todos los que acuden; y “Outcome” 3: proporción de candidatos que finalizan su tratamiento preventivo de entre todos a los que se les recomienda).

Recogida y análisis de los datos. Para llevar a cabo el estudio de evaluación de la cascada asistencial de diagnóstico y tratamiento de infección TB en poblaciones de riesgo, se diseñó una base de datos específica, en la cual, a los datos generales recopilados, se añadieron los escalones del proceso en el cual se pueden producir las pérdidas,

siguiendo el modelo de Hannah A. et al. como marco de referencia. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para datos continuos, según procediera, o la prueba χ^2 para datos categóricos. Los factores de riesgo de no cumplimiento para cada uno de los tres resultados principales se evaluaron utilizando un análisis de regresión logística univariante y multivariante. En el análisis se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, lugar de nacimiento, motivo de la evaluación, método diagnóstico, terapia preventiva y periodo de estudio (2006-2010, 2011-2015 y 2016-2020). El nivel de significación se fijó en un alfa del 5%, utilizando intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS v25 (IBM Corp, Armonk, NY, EE.UU.).

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge-Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) (Ref. PR175/21).

Resultados

Identificamos un total de 6.126 individuos para ser evaluados para infección tuberculosa, pertenecientes a las tres categorías siguientes: contactos con exposición reciente (n=2.369), candidatos a tratamiento biológico (n=1.749) y candidatos a trasplante (n=2.008). (tabla R1). De los 5.938 (96,9%) que acudieron a evaluación, 59 (0,99%) no regresaron para recibir los resultados. De los 5.879 que volvieron, 2.283 (38,8%) presentaron un resultado positivo, y todos ellos fueron remitidos a una evaluación médica, a la que acudieron 2.269 (99,4%).

Se recomendó TP en 1.847 pacientes (81,4%), de los cuales 1.810 (98,0%) la aceptaron e iniciaron. Los motivos para no recomendar el tratamiento preventivo fueron los siguientes: tratamiento previo (n=227; 53,8%), resultados positivos previos (n=28; 6,6%), dejar de ser candidato a tratamiento biológico o a trasplante (n=26, 6,2%), contactos que resultaron ser un caso secundario de TB (n=26, 6,2%), u otras razones no especificadas (n=115; 27,2%), como el ser contacto con un caso índice que finalmente resultó no TB, el embarazo, la fragilidad del paciente, la polifarmacia o la espera para realizar TP tras el trasplante. De los 1.810 que iniciaron tratamiento preventivo, 1.624

(89,7%) lo completaron con éxito (figura R1). Podemos ver los resultados de la cascada asistencial para ITB por grupos de riesgo en la tabla R2.

Figura R1. Cascada asistencial de infección tuberculosa

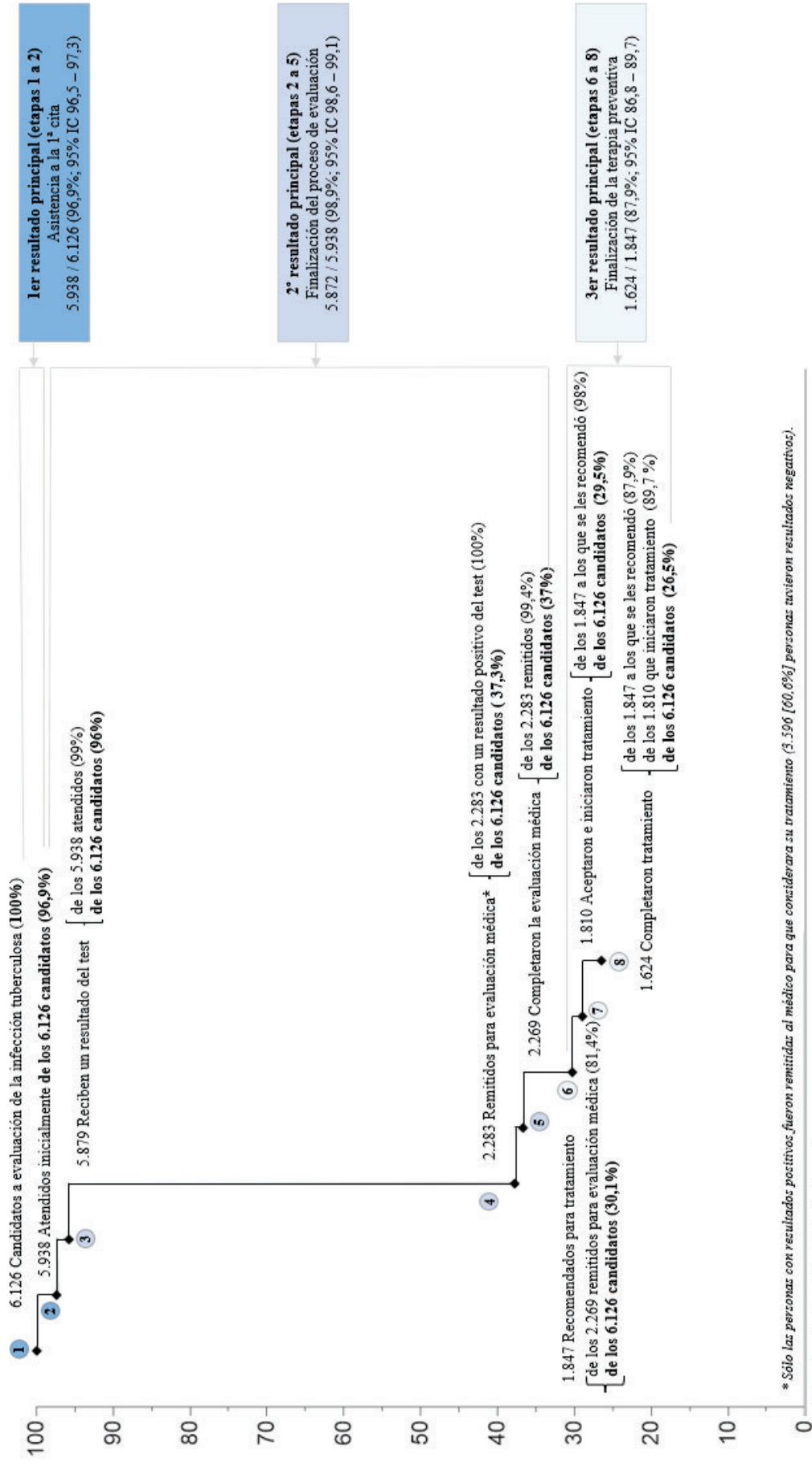


Tabla R1. Principales características de los 6.126 individuos identificados para la evaluación de la infección tuberculosa

	Total n= 6.126	Contactos n= 2.369	Pre-Bio n= 1.749	Pre-TR n= 2.008
Género, masculino, n/N ¹ (%)	3.201/5.938 (53,9)	1.104/2.257 (48,9)	761/1.717 (44,3)	1.336/1.964 (68,0)
Edad, años, media (±d.e.)	50.3 (±16,5)	41.8 (±16,2)	50.6 (±14,5)	59.9 (±12,8)
Nacionalidad Española, n/N ¹ (%)	4.688/5.938 (78,9)	1.518/2.257 (67,3)	1.507/1.717 (87,8)	1.663/1.964 (84,7)
Método de cribado n/N ² (%)				
- Sólo prueba de tuberculina (PT)	1.449/5.938 (24,4)	1.188/2.257 (52,6)	261/1.717 (15,2)	0/1.964 (0,0)
- Sólo QuantIFERON-TB Gold (QFT)	2.519/5.938 (42,4)	323/2.257 (14,3)	2.96/1.717 (17,2)	1.900/1.964 (96,7)
- PT y QFT juntos	1.417/5.938 (23,9)	342/2.257 (15,2)	1.074/1.717 (62,6)	1/1.964 (0,1)
- PT y QFT en dos pasos ³	294/5.938 (5,0)	258/2.257 (11,4)	36/1.717 (2,1)	0/1.964 (0,0)
- No cribados	259/5.938 (4,4)	146/2.257 (6,3)	50/1.717 (2,9)	63/1.964 (3,2)
Estado final, n/N ¹ (%)				
- No infectados	3.604/5.938 (60,7)	1.095/2.257 (48,5)	1.148/1.717 (66,9)	1.361/1.964 (69,3)
- Infectados	2.283/5.938 (38,4)	1.115/2.257 (49,4)	565/1.717 (32,9)	603/1.964 (30,7)
- Desconocido	51/5.938 (0,9)	47/2.257 (2,1)	4/1.717 (0,2)	0/1.964 (0,0)
Régimen de tratamiento preventivo, n/N ⁴ (%)				
- 3-meses Rifampicina/Isoniácida	700/1.810 (38,7)	242/819 (29,6)	140/493 (28,4)	318/498 (63,9)
- 4-meses Rifampicina	126/1.810 (7,0)	61/819 (7,4)	42/493 (8,5)	23/498 (4,6)
- 9-meses Isoniácida	272/1.810 (15,0)	72/819 (8,8)	198/493 (40,2)	2/498 (0,4)
- 6-meses Isoniácida	704/1.810 (38,9)	439/819 (53,6)	110/493 (22,3)	155/498 (31,1)
- Otros	8/1.810 (0,4)	5/819 (0,6)	3/493 (0,6)	0/498 (0,0)

Abreviaturas: d.e. = desviación estándar; PT = prueba de tuberculina; QFT = quantiferon; ¹ Datos disponibles para 5.938 individuos; ² Numerador = participantes que acudieron con éxito al cribado; denominador = participantes candidatos a ser cribados; ³ QuantIFERON-TB Gold se introdujo para confirmar los resultados positivos de las pruebas de tuberculina para contactos en un 2º paso, y se realizó una prueba de tuberculina en un 2º paso como método de diagnóstico para los grupos pre-Bio y pre-TR con resultados indeterminados de la prueba QFT; ⁴ Numerador = participantes que iniciaron esta terapia preventiva específica; denominador = participantes que iniciaron cualquiera (N = 1.810); Pre-Bio = candidatos evaluados previo tratamiento biológico; Pre-TR = candidatos evaluados previo a TR.

Tabla R2. Cascada asistencial en 6.126 personas identificadas para evaluación de infección tuberculosa según grupos de riesgo

Etapas	Contactos	Pre-Bio	Pre-TR
1ª Etapa Candidatos a evaluación de infección tuberculosa, n (%)	2.369 (100%)	1.749 (100%)	2.008 (100%)
2ª Etapa Inicialmente atendidos, n - % (IC 95%) del total destinado a la evaluación de la infección tuberculosa	2.257 95,3 (94,3–96,1)	1.717 98,2 (97,4–98,7)	1.964 97,8 (97,1–98,4)
3ª Etapa Reciben un resultado del cribado, n - % (IC 95%) del total inicialmente atendidos - % (IC 95%) del total destinado a la evaluación de la infección tuberculosa	2.205 97,7 (97,0–98,2) 93,0 (91,2–94,0)	1.712 99,7 (99,3–99,9) 97,9 (97,1–98,5)	1.962 99,9 (99,6–100,0) 97,7 (97,0–98,3)
4ª Etapa Remitidos para evaluación clínica facultativa, n - % (IC 95%) de los que reciben un resultado - % (IC 95%) del total destinado a la evaluación de la infección tuberculosa	1.115 100,0 (99,7–100,0) 47,1 (45,1–49,1)	565 100,0 (99,3–100,0) 32,3 (30,2–34,5)	603 100,0 (99,4–110,0) 30,0 (28,1–32,1)
5ª Etapa Completan la evaluación clínica facultativa, n - % (IC 95%) de los remitidos para evaluación - % (IC 95%) del total destinado a la evaluación de la infección tuberculosa	1.105 99,1 (98,4–99,5) 46,6 (44,6–48,7)	562 99,5 (98,5–99,8) 32,1 (30,0–34,4)	601 99,7 (98,8–99,9) 29,9 (28,0–32,0)
6ª Etapa Tratamiento recomendado, n - % (IC 95%) del total que completó la evaluación clínica - % (IC 95%) del total destinado a la evaluación de la infección tuberculosa	841 76,1 (73,5–78,5) 35,5 (35,6–39,6)	504 89,7 (86,9–91,9) 28,8 (26,8–31,0)	502 83,5 (80,4–86,3) 25,0 (23,2–26,9)
7ª Etapa Tratamiento aceptado e iniciado, n - % (IC 95%) del total al que se le recomendó tratamiento - % (IC 95%) del total destinado a la evaluación de la infección tuberculosa	819 97,4 (96,1–98,3) 34,6 (34,6–38,6)	493 97,8 (96,1–98,8) 28,8 (26,1–30,3)	498 99,2 (98,0–99,7) 24,8 (23,0–26,7)
8ª Etapa Tratamiento completo, n - % (IC 95%) del total que inició tratamiento - % (IC 95%) del total destinado a la evaluación de la infección tuberculosa	721 88,0 (85,6–90,1) 30,4 (28,6–32,3)	455 92,3 (89,6–94,3) 26,0 (24,0–28,1)	448 90,0 (87,0–92,3) 22,3 (20,5–24,2)

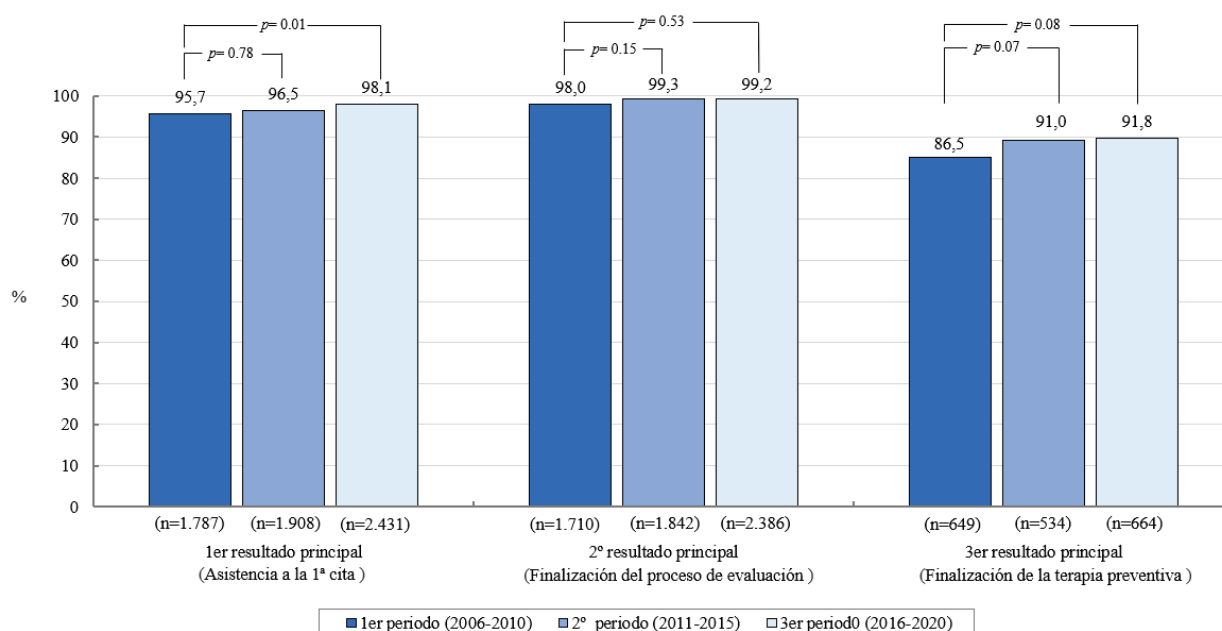
TB = tuberculosis; IC = intervalo de confianza; Pre-Bio = candidatos evaluados previo tratamiento biológico; Pre-TR = candidatos evaluados previo a trasplante renal.

1. Tendencias a lo largos del tiempo y factores asociados a los tres "outcomes" principales.

1.1 Primer resultado principal: asistencia a la primera cita

De los 6.126 pacientes candidatos, 5.938 (96,9%) acudieron a la primera cita. Las tasas mejoraron durante el periodo de estudio (95,7% en el periodo 2006-2010, 96,5% en el periodo 2011-2015 y 98,1% en el periodo 2016-2020; $P=0,001$; figura R2).

Figura R2. Evolución temporal de los tres "outcomes" principales a lo largo del tiempo



El análisis ajustado mostró que los candidatos elegibles para el cribado acudieron en mayor número a la primera cita en el último periodo (2016-2020) que en el primero (2006-2010) (odds ratio ajustada [aOR] 1,72; IC 95% 1,12-2,65). Una mayor asistencia también fue independientemente asociada en el grupo Pre-Bio (aOR 2,32; IC 95% 1,54-3,49) y Pre-TR (aOR 1,82; IC 95%: 1,20-2,76). Los nacidos en España mostraron más probabilidades de acudir a la primera cita en el análisis univariante (OR 2,56; IC 95%: 1,89-3,47), pero esta variable no pudo introducirse en el análisis ajustado debido a la falta de información en algunos casos. (tabla R3).

Tabla R3. Primer “outcome” principal: factores asociados con la asistencia a la cita inicial de los 6.126 candidatos

Variable	Asistencia a la cita inicial n/N (%)	Análisis Univariante		Análisis Ajustado	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Periodo de estudio					
- 2006–2010	1.710/1.787 (95,7)	1		1	
- 2011–2015	1.842/1.908 (96,5)	1,26 (0,90–1,76)	0,18	1,05 (0,73–1,52)	0,78
- 2016–2020	2.386/2.431 (98,1)	2,39 (1,64–3,47)	<0,001	1,72 (1,12–2,65)	0,01
Género					
- Masculino	3.201/3.311 (96,7)	1		1	
- Femenino	2.737/2.815 (97,2)	1,21 (0,90–1,64)	0,21	1,26 (0,94–1,70)	0,13
Grupo					
- Contactos	2.257/2.369 (95,3)	1		1	
- Pre-Bio	1.717/1.749 (98,2)	2,66 (1,79–3,96)	<0,001	2,32 (1,54–3,49)	<0,001
- Pre-TR	1.964/2.008 (97,8)	2,22 (1,56–3,16)	<0,001	1,82 (1,20–2,76)	0,005
Origen ¹					
- No Español	1.250/1.323 (94,5)	1			
- Español	4.688/4.795 (97,8)	2,56 (1,89–3,47)	<0,001		

Abreviatura: IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; Pre-Bio = candidatos evaluados previo tratamiento biológico; Pre-TR = candidatos evaluados previo a TR. Numerador = número de candidatos que acudieron; denominador = candidatos a ser cribados para infección tuberculosa.

¹ La variable “origen español” no pudo introducirse en el análisis ajustado debido a la falta de información en algunos casos.

1.2 Segundo “outcome” principal: finalización del proceso de evaluación

De los 5.938 candidatos que acudieron, 5.872 (98,9%) completaron su proceso de evaluación para infección tuberculosa. Una vez más, las tasas mejoraron a lo largo de los periodos de estudio (98,0% en el periodo 2006-2010, 99,3% en el periodo 2011-2015 y 99,2% en el periodo 2016-2020; $P=0,001$; figura R2). Después de ajustar por covariables, no se encontraron diferencias en la finalización de la evaluación entre el período 2011-2015 (aOR 1,61; IC 95%: 0,84-3,07) y el período 2016-2020 (aOR 0,82; IC 95%: 0,45-1,51). Una mayor edad (OR 1,02; IC 95%: 1,003-1,04), el grupo Pre-Bio (OR 4,89; IC 95%: 2,13-11,23) y grupo Pre-TR (OR 17,79; IC 95%: 4,003-79,09) se asociaron de forma independiente con mayores tasas de finalización del proceso de evaluación para infección tuberculosa (tabla R4).

1.3 Tercer “outcome”: finalización del tratamiento preventivo

De los 1.847 candidatos a los que se recomendó tratamiento preventivo, 1.624 (87,9%) completaron dicho tratamiento (89,7% de los que lo iniciaron). De nuevo, las tasas mejoraron a lo largo de los periodos de estudio (86,5% en el periodo 2006-2010, 91,0% en el periodo 2011-2016 período y 91,8% en el período 2016-2020; $P=0,002$; figura R2); sin embargo, estas diferencias desaparecieron tras ajustar por covariables en 2011-2015 (aOR 1,42; IC 95%: 0,97-2,06) y 2016-2020 (aOR 1,43; IC 95%: 0,96-2,14). El sexo femenino (aOR 0,47; IC 95%: 1,08-1,99) se asoció de forma independiente con mayores tasas de finalización (tabla R5).

Tabla R4. Segundo “outcome” principal: Factores asociados con la finalización del proceso evaluativo de los 5.938 candidatos que acudieron a la cita inicial

Variable	Evaluación completa n/N (%)	Análisis univariante		Análisis ajustado	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Periodo de estudio					
- 2006–2010	1.675/1.710 (98,0)	1		1	
- 2011–2015	1.829/1.842 (99,3)	2,94 (1,55–5,58)	0,001	1,61 (0,84–3,07)	0,15
- 2016–2020	2.368/2.386 (99,2)	2,75 (1,55–4,87)	0,001	0,82 (0,45–1,51)	0,53
Género					
- Masculino	3.161/3.211 (98,4)	1		1	
- Femenino	2.711/2.737 (99,1)	1,32 (0,80–2,17)	0,27	1,49 (0,90–2,47)	0,12
Edad					
		1,05 (1,04–1,07)	<0,001	1,02 (1,003–1,04)	0,02
Origen					
- No Español	1.221/1.250 (97,7)	1		1	
- Español	4.651/4.688 (99,2)	2,99 (1,83–4,87)	<0,001	1,52 (0,91–2,55)	0,11
Grupo					
- Contactos	2.200/2.257 (97,5)	1		1	
- Pre-Bio	1.710/1.717 (99,6)	6,33 (2,88–13,91)	<0,001	4,89 (2,13–11,23)	<0,001
- Pre-TR	1.962/1.964 (99,9)	25,42 (6,20–104,24)	<0,001	17,79 (4,00–79,09)	<0,001

Nota: IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; Pre-Bio = candidatos evaluados previo tratamiento biológico; Pre-TR = candidatos evaluados previo a TR. El numerador indica el número de participantes que completaron todo el proceso de evaluación, y el denominador representa a los participantes que acudieron a la primera cita.

Tabla R5. Tercer “outcome” principal: Factores asociados a la finalización del tratamiento preventivo entre los 1.847 individuos recomendados para el tratamiento

Variable	Tratamiento completo n/N* (%)	Análisis univariante		Análisis ajustado	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Periodo de estudio					
- 2006–2010	551/649 (85,1)	1		1	
- 2011–2015	476/534 (89,1)	1,44 (1,02–2,04)	0,04	1,42 (0,97–2,06)	0,07
- 2016–2020	597/664 (89,8)	1,54 (1,11–2,14)	0,01	1,43 (0,96–2,14)	0,08
Género					
- Masculino	952/1.100 (86,5)	1		1	
- Femenino	672/747 (90,0)	1,39 (1,05–1,87)	0,03	1,47 (1,08–1,99)	0,013
Edad					
		1,01 (1,00–1,02)	0,05	1,001 (0,99–1,01)	0,79
Origen					
- No Español	401/470 (85,3)	1			
- Español	1.223/1.377 (88,8)	1,37 (1,01–1,86)	0,04	1,21 (0,86–1,70)	0,28
Grupo					
- Contactos	721/841 (85,9)	1		1	
- Pre-Bio	455/504 (90,3)	1,53 (1,08–2,18)	0,02	1,33 (0,89–1,97)	0,16
- Pre-TR	448/502 (89,0)	1,34 (0,95–1,88)	0,09	1,11 (0,69–1,78)	0,65
Método de cribado					
- PT	497/574 (86,6)	1			
- QFT (±PT)	1.127/1.273 (88,5)	1,20 (0,90–1,61)	0,23		

Nota: IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; Pre-Bio = candidatos evaluados previo tratamiento biológico; Pre-TR = candidatos evaluados previo a TR; QFT = quantiFERON-TB Gold; PT=prueba de la tuberculina. * El numerador indica el número de candidatos que completaron el tratamiento prescrito, y el denominador representa a los candidatos que lo iniciaron.

4.7.2 Estudio 2 *“Prevención de la tuberculosis en pacientes sometidos a trasplante renal: Un programa de cribado y tratamiento dirigido por enfermería”*, (ver publicación anexada) que cubre el objetivo 3 (“Determinar las tasas de conclusión del tratamiento preventivo, la tolerabilidad y el perfil de toxicidad del mismo, y el exceso de carga asistencial en el curso del proceso diagnóstico-terapéutico en pacientes candidatos a trasplante renal”).

Material y métodos

Diseño. Se realizó un estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes con IRC en espera de TR.

Población y periodo de estudio: La población de estudio comprendió pacientes de edad ≥ 18 años que fueron remitidos a la UCTB para su evaluación como parte del programa Pre-TR desde el 1 de enero de 2013 hasta el 30 de junio de 2019. No se incluyeron pacientes infectados por el VIH, ya que no son tratados en la unidad de TB.

Diagnóstico y tratamiento de ITB: Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica enfermera, una radiografía de tórax, y una prueba QuantiFERON[®]-TB (QFT-GIT o QFT-Plus). Los pacientes con resultados positivos para ITB recibieron un tratamiento preventivo con una combinación de rifampicina diaria (R) e isoniacida (H) durante 3 meses como primera opción. Los regímenes alternativos fueron H diaria durante 6 meses o bien R o rifabutina (Rb) durante 4 meses, según el caso.

Recogida y análisis de los datos: Todos los datos se recogieron prospectivamente durante las consultas de enfermería, utilizando un cuestionario estandarizado creado para el Programa Pre-TR. Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte, expresando medidas de tendencia central y dispersión como medias, porcentajes y desviaciones estándar, según procediera. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para datos continuos, según procediera, o mediante la prueba de la χ^2 para datos categóricos. Los factores de riesgo para no completar la terapia preventiva se evaluaron mediante análisis de regresión univariante y multivariante. El nivel de significación se fijó en un α

del 5%, utilizando intervalos de confianza (IC) del 95%. La incidencia de TB activa se expresó como la tasa de densidad de incidencia con IC del 95%. Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS versión 25.0 (IBM Corp.) y el programa informático OpenEpi.

Aspectos éticos: El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge- Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) (Ref. PR335/18).

Resultados

Durante el periodo de estudio se examinó a 1.568 pacientes candidatos a TR en busca de infección tuberculosa. De ellos, 385 (24,6%) iniciaron terapia preventiva (367 presentaron resultados de QFT positivos y 18 presentaron resultados de QFT negativos, pero signos radiológicos compatibles con TB no tratada en la radiografía de tórax. (tabla R6). El tratamiento inicial fue RH en 260, H en 106 y R o Rb en 15.

Tabla R6. Características de los 385 pacientes que recibieron tratamiento preventivo

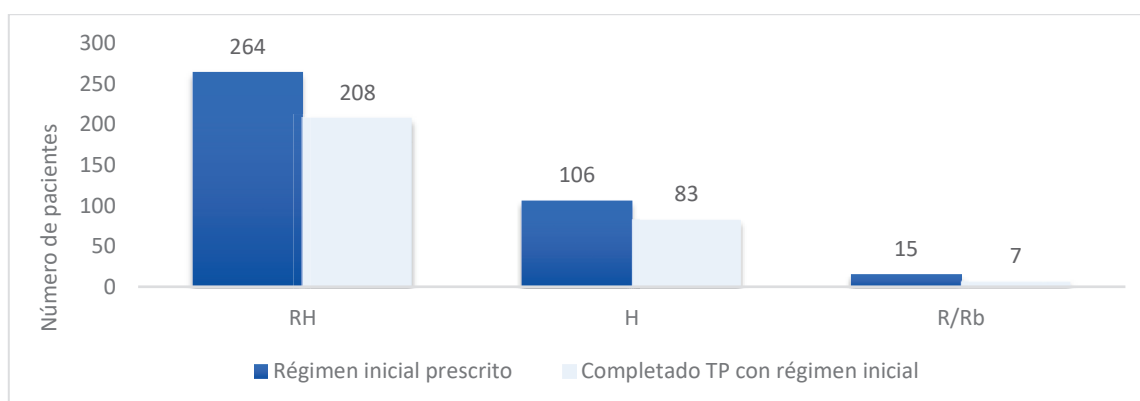
Variable	N (%)
Género, masculino	309 (80,3)
Edad media (+-DS)	63,8 (11,6)
Lugar de nacimiento (España)	333 (86,5)
Terapia renal sustitutiva	227 (59,0)
- Hemodiálisis	205 (53,2)
- Diálisis peritoneal	22 (5,7)
Causa de enfermedad renal terminal	
- Nefroangioesclerosis	133 (34,5)
- Glomerulonefritis	40 (10,4)
- Poliquistosis renal familiar	29 (7,5)
- Enfermedad túbulo-intersticial	8 (2,1)
- Otras	13 (3,3)
- No filiadas	163 (42,3)
Régimen inicial tratamiento preventivo	
- Rifampicina más isoniacida	264 (68,6)
- Isoniacida	106 (27,5)
- Rifampicina/Rifabutina	15 (3,9)

Nota: "Otras" incluya Enfermedad de Alport (2), uropatía obstructiva (3), vasculitis (4), pielonefritis crónica (2), amiloidosis (1), nefrocalcinosis causada por acidosis tubular tipo I (1).

1. Finalización y tolerancia del tratamiento preventivo.

En total, 340 pacientes (88,3%) completaron el tratamiento preventivo. De ellos, 297 (87,4%) completaron el régimen inicial prescrito y 43 (12,6%) requirieron modificación de mismo. (figura R3)

Figura 29. Tasas de finalización de tratamiento preventivo según el régimen inicial



RH=rifampicina más isoniacida; H=isoniacida; R=rifampicina; Rb=rifabutina; TP=terapia preventiva. P=0.13

De los 385 pacientes que iniciaron TP, 45 pacientes (11,7%) no completaron la terapia preventiva: 14 (31,1%) por intolerancia y falta de una alternativa adecuada; 12 (26,7%) por decisión del médico; 9 (20%) por decisión del paciente; 5 (11,1%) por pérdida de seguimiento; y 5 (11,1%) por muerte relacionada con la enfermedad renal durante el tratamiento. (tabla R7)

Tabla R7. Razones para no completar la terapia preventiva en 45 pacientes

Variable	N (%)
Intolerancia sin tratamiento alternativo	14 (31,1)
Decisión facultativa	12 (26,7)
- No ser candidato a trasplante	4 (8,9)
- Discontinuidad por nefrología ^a	3 (6,7)
- Otras razones ^b	5 (11,1)
Decisión del paciente	9 (20,0)
- Rechaza controles periódicos	5 (11,1)
- Rechaza reintroducción del tratamiento preventivo después de una discontinuidad temporal	2 (4,4)
- Otras razones ^c	2 (34,4)
Pérdida de seguimiento	5 (11,1)
Muerte	5 (11,1)

^a Síntomas potencialmente relacionados con el tratamiento, o sin razón específica; ^b médico de atención primaria o durante el ingreso sin razón aparente; ^c Rechazo de trasplante (1) y traslado a otro país (1).

Durante el TP, 89 pacientes (23,1%) desarrollaron alguna intolerancia al mismo. Los principales síntomas estaban relacionados con el sistema nervioso central (SNC), en forma de mareos, inestabilidad o ataxia, los cuales se produjeron en 33 pacientes (8,6%), seguidos de intolerancia gástrica en 27 (7%) (tabla R8). En otros 27 pacientes (30,3%), la interrupción del tratamiento inicial o alternativo fue definitiva (9 por síntomas del SNC, 8 por intolerancia gástrica, 4 por toxicidad hepática, 4 por hipersensibilidad y 2 por otros motivos). De los 33 pacientes con síntomas del SNC, 32 fueron tratados con H (25 con RH y 7 con H sola), y el cambio a un régimen libre de H dio lugar a la resolución de los síntomas en todos los casos.

Tabla R8. Efectos secundarios relacionados con el tratamiento preventivo según el régimen inicial, en los 385 pacientes

Variable	RH (n= 264)	H (n= 106)	R/Rb (n= 15)	Total (n= 385)
Algún efecto secundario n (%) *	50 (18,9)	11 (10,3)	3 (21,4)	64 (16,6)
- Sistema Nervioso Central ^a **	25 (6,5)	7 (1,8)	1 (0,3)	33 (8,6)
- Intolerancia gástrica ***	22 (5,7)	3 (0,8)	2 (0,5)	27 (7,9)
- Hepatotoxicidad ^b	6 (1,5)	3 (0,8)	0	9 (2,3)
- Hipersensibilidad	3 (0,8)	0	1 (0,3)	4 (1,0)
- Hipertensión	3 (0,8)	0	0	3 (0,8)
- Fatiga	3 (0,8)	0	0	3 (0,8)
- Otros ^c	7 (1,8)	3 (0,8)	0	10 (2,6)

Nota: H = isoniacida; RH = rifampicina e isoniacida; R/Rb = rifampicina o rifabutina. ^a. Incluye inestabilidad cefálica, ataxia y mareos; ^b Hepatitis clínica y/o quintuplicación de las transaminasas basales; ^c Malestar general (2), poliartralgia (2), fiebre (2), prurito (2), disminución del hematocrito (1) y encefalopatía urémica (1); *p=0,11; **p=0,65 para la comparación entre RH, H y R/Rb, y p=0,79 para la comparación entre regímenes H (RH más H) y R/Rb.; ***p=0,09.

2. Desarrollo de tuberculosis activa

Al final del periodo de seguimiento, 79 de los 385 (20,5%) pacientes que iniciaron el tratamiento preventivo habían fallecido (5 durante y 74 después del tratamiento) desconociendo el estado vital de 9 (2,3%). Durante el seguimiento, 206 candidatos (53,5%) recibieron un trasplante renal, habiendo finalizado previamente todos ellos el tratamiento preventivo. Tras una mediana de seguimiento de 45 meses (1.426 pacientes-año), no hubo casos de TB entre los pacientes que completaron un régimen

de tratamiento preventivo. Una paciente, que no completó el tratamiento por intolerancia, desarrolló TB 29 meses después del trasplante (7,01 casos por 10 000 pacientes-año; IC 95% 0,35-34,59). La paciente había iniciado tratamiento con H 11 años antes por contacto tuberculoso, que tuvo que interrumpirse por toxicidad hepática. Seis años más tarde fue remitida a la UCTB para valoración por TR, pautándose entonces R, pero suspendiéndose nueve días después por hipersensibilidad.

3. Controles clínicos y carga de trabajo adicional

De los 385 pacientes que iniciaron tratamiento preventivo, 268 (69,6%) requirieron visitas adicionales (143 presenciales [37,1%], 221 telefónicas [57,4%] y 95 ambas [24,7%]). En consecuencia, 78 (20,3%) precisaron análisis de sangre adicionales y 63 (16,3%) al menos una visita médica extra (tabla R9).

Tabla R9. Visitas no planificadas y analíticas adicionales en 385 pacientes según el régimen de tratamiento preventivo inicial

Variable	Total (n= 385)	RH 3 meses (n= 264)	H 6 meses (n= 106)	R/Rb 4 meses (n= 15)	p
Visita enfermería telefónica extra, n (%)	221 (57,4)	142 (53,8)	67 (63,2)	12 (80,8)	0,06
1	106 (27,5)	69 (26,1)	31 (29,2)	6 (40,0)	
>1	115 (29,9)	73 (27,7)	36 (34,0)	6 (40,0)	
Visita enfermería presencial extra, n (%)	143 (37,1)	98 (37,1)	40 (37,7)	5 (33,4)	0,99
1	99 (25,7)	69 (26,1)	26 (24,5)	4 (26,7)	
>1	44 (11,4)	29 /11,0)	14 (13,2)	1 (6,7)	
Visita extra (presencial y/o telefónica), n (%)	268 (69,6)	176 (66,7)	80 (75,5)	12 (80,0)	0,17
Analítica extra, n (%)	78 (20,0)	64 (23,9)	11 (10,3)	3 (20,0)	0,02
1	64 (16,4)	53 (19,7)	8 (7,5)	3 (20,0)	
>1	14 (3,6)	11 (4,2)	3 (2,8)	0	
Visita médica extra, n (%)	63 (16,3)	45 (17,1)	15 (14,1)	3 (20)	0,68
1	51 (13,2)	38 (14,4)	10 (9,4)	3 (20,0)	
>1	12 (3,1)	7 (2,7)	5 (4,7)	0	

Nota: H = isoniacida; RH = rifampicina más isoniacida; R/Rb = rifampicina/rifabutina.

El exceso de actividad asistencial sobre la inicialmente prevista en el protocolo fue similar entre los regímenes terapéuticos preventivos, con solo una ligera diferencia en la media de visitas telefónicas de enfermería adicionales: 1,37; 1,65; y 2 para los regímenes RH, H y R/Rb, respectivamente.

4.7.3 Estudio 3 *“Incidencia de la TB en candidatos a tratamiento biológico (T-Bio) y evaluación de una estrategia de diagnóstico de la ITB basada en QuantiFERON-TB Gold”*, que cubre los objetivos 4 (“Establecer la efectividad de diferentes estrategias diagnósticas de infección tuberculosa para prevenir el desarrollo de tuberculosis activa en pacientes candidatos a terapias”) y 5 (“Determinar si los pacientes que desarrollan tuberculosis en el curso de terapias biológicas hubiesen sido susceptibles de ser prevenibles mediante el cribado periódico sistemático en aquellos con un resultado pre-tratamiento negativo”). En este estudio nos propusimos determinar la seguridad del cribado de ITB con el QFT (inicialmente el QFT-GIT y posteriormente el QFT-Plus) en candidatos a terapia biológica a lo largo del tiempo y conocer la evolución temporal de diagnóstico de ITB, tratamiento preventivo administrado y desarrollo de TB en estos pacientes a través de las diferentes estrategias.

Material y métodos

Diseño. Estudio observacional retrospectivo de pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas, candidatos a recibir tratamiento biológico.

Población y periodo de estudio. La población de estudio comprendió pacientes de edad ≥ 18 años que fueron remitidos a la UCTB para su evaluación antes de recibir terapia biológica como parte del programa Pre-BIO entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de junio 2020 que finalmente recibieron al menos una dosis de terapia biológica dentro del periodo de estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que habían iniciado terapia biológica antes del cribado de ITB, o cuyas terapias biológicas fueron administradas en otros centros, no disponiendo de información de seguimiento.

Diagnóstico y tratamiento de infección tuberculosa. Todos los participantes se sometieron a PT y QFT -QFT-GIT desde enero de 2012 hasta noviembre de 2017, y QFT-Plus a partir de entonces-, excepto si habían sido previamente diagnosticados o tratados

de ITB. En todos los casos se excluyó TB activa a través de una evaluación clínica y radiografía de tórax +/- recogida de muestras si fue preciso, y se identificaron los posibles factores de riesgo para ITB, registrándose también el tratamiento inmunosupresor recibido. Se definieron dos periodos consecutivos en los que se aplicaron dos estrategias diagnósticas. En el primer periodo -enero de 2012 a diciembre de 2014-, se siguió una estrategia de PT y QFT en un solo paso en la que los pacientes con PT o QFT positivos recibieron tratamiento preventivo. En el segundo periodo -enero de 2015 a junio 2020-, el tratamiento preventivo no estaba indicado en los casos con una PT positiva y un QFT negativo a menos que hubiera una alta sospecha de infección tuberculosa, y no se hubiera administrado la BCG. En estos dos periodos, el régimen preventivo basado en H se acortó de 9 a 6 meses -desde junio de 2014-, y en los últimos años se han priorizado regimenes más cortos basados en rifampicina.

Recogida y análisis de los datos. Para llevar a cabo el estudio de Incidencia de la TB en candidatos a tratamiento biológico y evaluación de una estrategia de diagnóstico de la ITB basada en QuantiFERON-TB Gold, se diseñó una base de datos específica, en la cual, a los datos generales recopilados, se añadieron el tipo de enfermedad inflamatoria inmuno-mediada para la que se requirió la terapia biológica, el tiempo y tipo de tratamiento biológico prescrito y el tiempo de exposición a la terapia biológica hasta el desarrollo de la enfermedad, si se produjo.

Para determinar el desarrollado TB, se revisó la historia clínica informatizada y los datos obtenidos se cruzaron con las declaraciones de TB de la UVE. Los datos se recopilaron mediante un cuestionario de recogida de datos realizado para la ocasión. Los datos de seguimiento se recogieron hasta el 31 de diciembre de 2022. El tiempo que los individuos no estuvieron expuestos a ningún tratamiento biológico, tanto el tiempo desde la fecha de cribado hasta la primera dosis de tratamiento biológico, como el tiempo entre distintas terapias biológicas, no se consideraron tiempo de riesgo y no contribuyeron al tiempo de exposición.

Se diferenciaron cuatro cohortes a los que se les prescribió o no TP: 1) individuos diagnosticados de ITB en función del resultado positivo del QFT, tanto si la PT era positiva como negativa, y para los que se recomendó TP; 2) individuos para los que se

descartó ITB debido a resultados negativos de la PT y el QFT y para los que no se recomendó TP; 3) individuos con PT positiva y QFT negativo para los que no se recomendó TP; y 4) individuos con resultados positivo de la PT y QFT negativo para los que se recomendó TP. Comparamos la incidencia de TB entre la cohorte con resultados discordantes entre la PT y el QFT -pacientes con PT positiva y QFT negativo- que no han recibido tratamiento preventivo y (1) pacientes con resultados negativos tanto de PT y QFT sin tratamiento preventivo y (2) pacientes que recibieron tratamiento preventivo debido al resultado positivo del QFT o por otros motivos.

Se utilizaron el análisis de Kaplan-Meier y la prueba de rangos logarítmicos para evaluar las diferencias en la probabilidad de supervivencia libre de TB entre pacientes de distintos periodos de tiempo, tratados con y sin agentes anti-TNF α y que recibían o no TP entre los diferentes grupos. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para ajustar por las mismas covariables. Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS versión 25.0 (IBM Corp.).

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge-Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) (Ref. PR010/20).

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 821 individuos. Las indicaciones más frecuentes de T-Bio fueron enfermedad inflamatoria intestinal (33%), artritis reumatoide (18,7%) y psoriasis (16,2%), y el 76,7% recibió agentes anti-TNF α . En total, 142 (17,3%) fueron diagnosticados de ITB y se indicó TP en 141. Adicionalmente, dos individuos con PT positiva y QFT negativo en el 2º periodo recibieron TP. De los 143 que iniciaron TP, 135 (94,4%) lo completaron (52,6% isoniazida durante 6-9 meses, 39,3% rifampicina más isoniazida durante 3 meses y 6,7% rifampicina durante 4 meses) (tabla R10). Tras una exposición mediana de 36 meses al T-Bio se produjeron ocho casos de TB (tabla R11). No hubo ningún caso de TB en los 45 pacientes con PT positiva y QFT negativo, a los cuales no se les indicó TP. La tabla R11 muestra las principales características y desarrollo de TB en la totalidad de la cohorte de estudio.

Tabla R10. Principales características de los 821 individuos de la cohorte, por periodo de estudio

Variable	1 ^{er} periodo n= 213	2 ^o periodo n= 608	p
Edad, años, media (+/- d.e.)	44,2 (14,7)	47,8 (15,5)	0,003
Sexo, N (%)			0,071
- Masculino	112 (52,6)	276 (45,4)	
- Femenino	110 (47,4)	332 (54,6)	
Estado vacunación BCG, N (%)			0,018
- Si	57 (26,8)	200 (32,9)	
- No	93 (43,7)	200 (32,9)	
- Desconocido	63 (29,6)	208 (34,2)	
Incidencia TB en país de nacimiento, N (%)			0,616
- $\geq 25 \times 10^5$	21 (9,9)	53 (8,7)	
- $< 25 \times 10^5$	192 (90,1)	555 (91,3)	
Factores de riesgo para infección TB, N (%)			0,103
- Si	28 (13,1)	56 (9,2)	
- No	185 (86,9)	552 (90,8)	
Enfermedades subyacentes, N (%)			0,001
- Enfermedad inflamatoria intestinal	61 (28,6)	210 (34,5)	
- Artritis reumatoide	42 (19,7)	112 (18,4)	
- Psoriasis	48 (22,5)	85 (14,0)	
- Espondiloartritis secundaria a psoriasis	9 (4,2)	49 (8,1)	
- Espondilitis anquilosante	12 (5,6)	26 (4,3)	
- Hidradenitis	0 (0,0)	29 (4,8)	
- Otros	41 (19,4)	97 (15,9)	
Resultado del cribado, N (%)			0,000
- QFT positivo	30 (14,1)	91 (15,0)	
- QFT negativo	162 (76,1)	472 (77,6)	
- PT positiva y QFT negativo (no considerado ITB) *	0 (0,0)	45 (7,4)	
- PT positiva y QFT (considerado ITB) *	21 (9,9)	0 (0,0)	
Tipo de TP prescrito, N (%)			0,018
- No TP	162 (76,1)	516 (84,9)	
- RH x 3 meses	19 (8,9)	42 (6,9)	
- H x 6-9 meses	30 (14,1)	40 (6,6)	
- R x 4 meses	2 (0,9)	8 (1,3)	
- Otros	0 (0,0)	2 (0,3)	
Tiempo exposición a T-Bio, meses, media (+/- d.e.)	79,1 (37,6)	46,9 (23,4)	0,000
Desarrollo TB, N	5	3	0,018

Nota: d.e.= desviación estándar; BCGN = bacilo Calmette-Guérin; TB = tuberculosis; ITB = infección tuberculosa; QFT = quantiFERON; PT = prueba de la tuberculina; H = isoniacida; RH = rifampicina más isoniacida; R = rifampicina; T-Bio = tratamiento biológico. * En función de la estrategia utilizada.

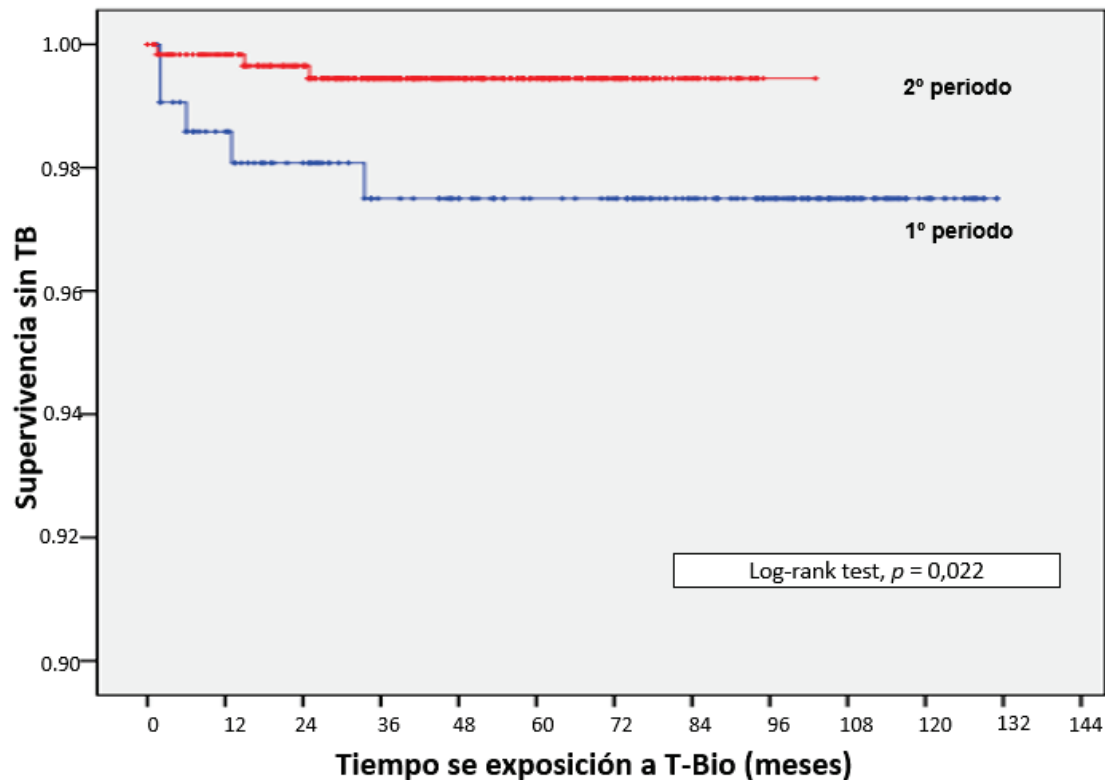
Tabla R11. Casos de tuberculosis diagnosticados durante el periodo de estudio

Periodo de cribado	1 ^{er} periodo						2 ^o periodo	
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Casos TB								
Edad / Sexo	22 / Femenino	83 / Masculino	60 / Femenino	46 / Femenino	35 / Femenino	22 / Masculino	47 / Femenino	47 / Femenino
Enfermedad subyacente	EII	EII	EII	AR	Psoriasis	Psoriasis	AR	AR
PT / QFT / TP	- / - / No	- / - / No	- / - / No	- / - / No	+ / + / H x 6m Anti-IL17 (Ixekizumab) and Anti-IL12 and 23 (Ustekinumab)	- / - / No	+ / + / RH x 3m	- / + / RH x 3m
T-Bio	Infliximab	Infliximab	Infliximab	Adalimumab		Adalimumab	Adalimumab	Adalimumab
Tiempo entre inducción del T-Bio y desarrollo de TB	2 meses	2 meses	6 meses	13 meses	33,5 meses	1,5 meses	15 meses	20 meses
Tipo de TB	Probable linfadenitis Tuberculosa	Probable TB diseminada	Confirmada linfadenitis Tuberculosa	Confirmada TB pulmonar	Confirmada TB pleuropulmonar	Confirmada TB pulmonar	Confirmada TB pulmonar	Confirmada TB diseminada

Nota: AR = artritis reumatoide; IT = infección tuberculosa; PT = prueba de tuberculina; QFT = QuantiFERON Gold; TP = tratamiento preventivo; T-Bio = tratamiento biológico; TB = tuberculosis; EII = enfermedad inflamatoria intestinal; H = isoniazida; RH = rifampicina más isoniazida.

Los ocho casos de TB se desarrollaron en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (n= 3), artritis reumatoide (n= 3) y psoriasis (n= 2), las cuales son las patologías más frecuentes de derivación para cribado de ITB en cada uno de los periodos, representando las tres entidades juntas el 70,8% y el 66,9% del total respectivamente en el 1º y 2º periodo. Cinco de los casos ocurrieron en el primer periodo y tres en el segundo (tabla R10 y figura R4). En siete de los ocho casos la TB ocurrió bajo tratamientos con anti-TNF- α (tabla R11 y figura R5). Con respecto al desarrollo de la enfermedad, en la mayoría de los casos se diagnosticó la TB en los primeros meses de exposición al T-Bio. En cinco de los ocho casos presentados no se había realizado TP para TB por resultado negativo en el cribado de ITB. Sin embargo, los tres casos con TP previo presentaron un desarrollo de TB más tardío, de entre 15 meses y 33,5 meses en el caso del T-Bio con anti-IL17, anti-IL12 y anti-IL23 (figura R6).

Figura R4. Probabilidad de supervivencia libre de tuberculosis según periodo de cribado (Kaplan-Meier)



En el análisis de regresión de Cox, ajustado por covariables, se mantuvo la diferencia en el desarrollo de tuberculosis entre el primer y segundo periodo, e identificó la exposición a anti-TNF- α como factor de riesgo para TB (tabla R12).

Tabla R12. Riesgo de tuberculosis entre periodos, ajustado por covariables (regresión de Cox)

Variable	HR ajustado (IC 95%)	p
Periodo de estudio		
1º Periodo	5,72 (1,36 – 24,10)	0,017
2º Periodo	1	
Tratamiento preventivo		
Si	2,08 (0,49 – 8,80)	0,317
No	1	
Exposición a anti-TNF- α		
Si	0,96 (0,91 – 1,00)	0,05
No	1	

HR=Hazard ratio; TNF- α = tumor necrosis factor- α .

Figura R5. Probabilidad de supervivencia libre de tuberculosis según T-Bio con o sin Anti-TNF α (Kaplan-Meier)

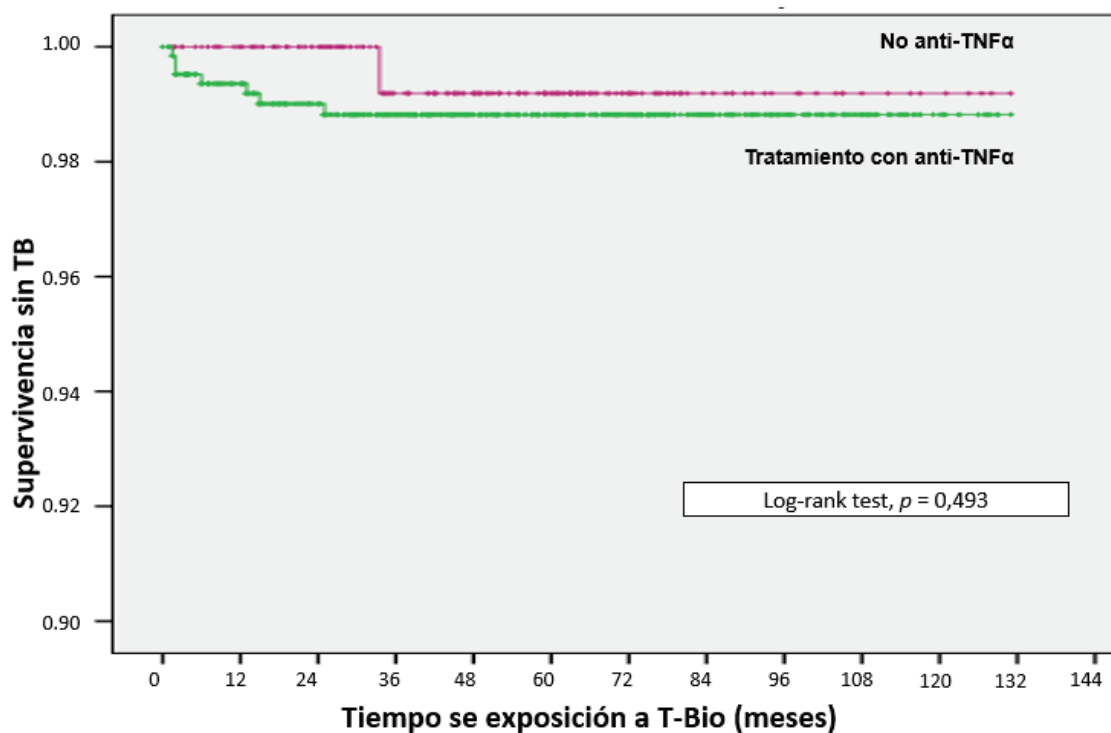
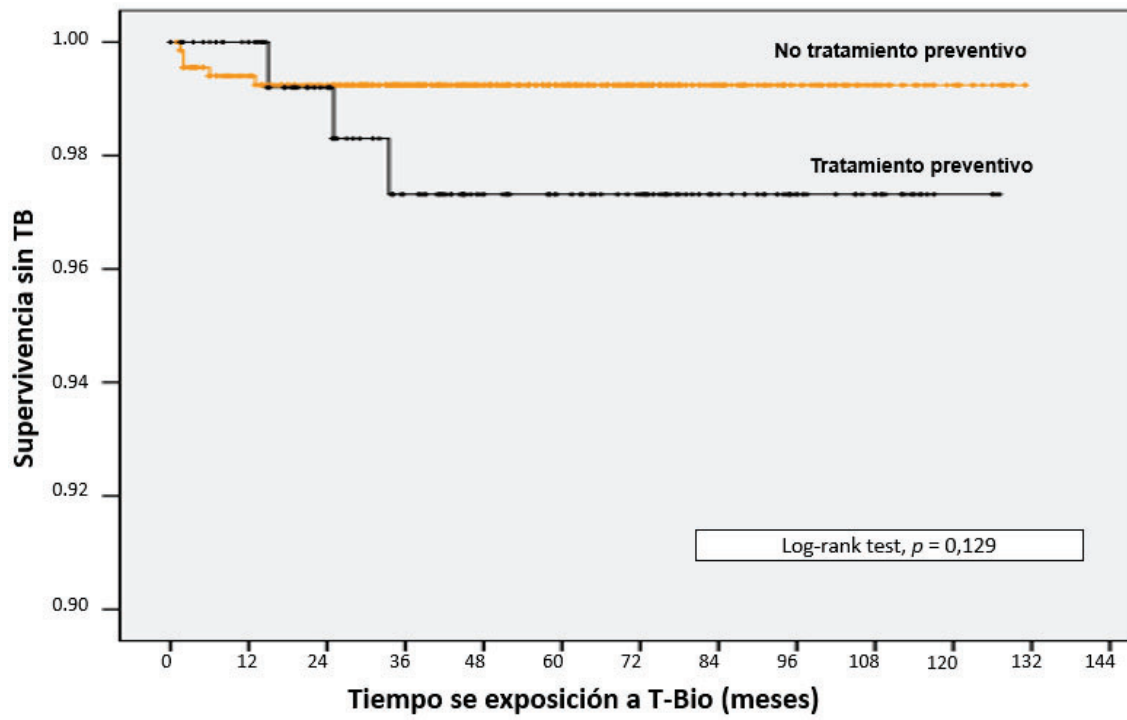


Figura R6. Probabilidad de supervivencia libre de tuberculosis según presencia o ausencia de tratamiento preventivo (Kaplan-Meier)



4.7.4 Estudio 4 “*Estudio de contactos de tuberculosis: ¿Se puede predecir el riesgo de infección?*”, que cubre el objetivo 6 (Determinar en qué medida el modelo utilizado habitualmente en la práctica clínica de estudio de contactos, basado en la combinación de variables relacionadas con el caso índice y las características de exposición, es capaz de predecir infección en los individuos expuestos).

Material y métodos

Diseño. Estudio retrospectivo, de contactos adultos de pacientes con TB pulmonar.

Población y periodo de estudio. La población de estudio comprendió aquellos contactos de pacientes con TB pulmonar, de edad ≥ 18 años, que fueron estudiados para estudio de ITB mediante QuantiFERON-TB Gold (QFT) en la UCTB-HUB, entre enero de 2007 y diciembre de 2022. No se incluyeron los contactos laborales o comunitarios no cercanos, ni aquellos que acudieron a la Unidad para ECC ascendente.

Recogida y análisis de los datos. Para llevar a cabo el estudio de Incidencia de la TB en candidatos a tratamiento biológico y evaluación de una estrategia de diagnóstico de la ITB basada en QFT, se diseñó una base de datos específica, en la cual, a los datos generales recopilados, se añadieron el tipo de IGRA utilizado, el ser o no convertor, la presencia o ausencia de cavitación del caso índice, el tipo de baciloscopia de la muestra, y las características de la exposición. La información se obtuvo de la base de datos de la UCTB-HUB recogida prospectivamente durante el proceso asistencial. Se recogieron datos sociodemográficos y epidemiológicos tanto del contacto (edad y sexo, país de procedencia, estado de vacunación con bacilo de Calmette-Guérin, tipo de contacto, ser cónyuge o conviviente, hábito tabáquico, existencia de inmunosupresión, tipo de quantiferon utilizado -GIT vs Plus-, resultado del QFT, y ser convertor en el segundo estudio realizado) así como datos del caso índice (edad y sexo, baciloscopia positiva en cualquier muestra respiratoria, fumador activo, y presencia de cavitación en la radiología simple de tórax).

Los contactos se estratificaron según procedencia, en autóctonos e inmigrantes. Se realizó un análisis descriptivo incluyendo todas las variables recogidas tanto del caso índice como del contacto. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba

de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para datos continuos, según procediera, o mediante la prueba de la χ^2 para datos categóricos. Para el análisis de regresión logística binaria, el grado de asociación entre las variables independientes y la dependiente se expresó mediante odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para cada una de las dos poblaciones se buscó la asociación de cada una de las variables con el resultado positivo del QFT (infección tuberculosa), mediante un análisis de regresión logística univariante. Se examinó la existencia de correlación entre las variables independientes mediante el análisis de correlación de Spearman. Se estableció como alta correlación entre dos variables un coeficiente de correlación $\geq 0,7$ (+-). Posteriormente se procedió a desarrollar el modelo con las variables cuyo α en el análisis univariante era $< 0,1$ y edad y sexo, mediante regresión logística binaria, método condicional hacia atrás. Se predeterminó la eliminación de una variable del modelo con un $\alpha \geq 0,1$. La capacidad del modelo para discriminar entre ITB y no infección (QFT positivo y negativo) se examinó mediante curvas ROC ("Receiver Operating Characteristics") y mediante el índice de *kappa* de Cohen, para el nivel de acuerdo entre los resultados obtenidos con el QFT (infección vs no infección) y la predicción según el modelo.

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge-Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) (Ref. PR015/24).

Resultados

Se incluyeron 678 contactos (51,3% inmigrantes). La tabla R13 muestra las principales características de los contactos, del tipo de exposición y del caso índice. El QFT fue positivo en 156 (44,8%) contactos inmigrantes y en 113 (34,2%) contactos autóctonos ($p=0,006$). En su conjunto, los inmigrantes eran más jóvenes (media de edad 36,5 vs 49,4; $p<0,001$), y predominaban los hombres (53,4% vs 61,2%; $p<0,001$). El 87,1% de los inmigrantes provenían de un área de incidencia superior a 47 casos x 100.000 hab. En cuanto al tipo de contacto hubo un predominio más marcado del contacto íntimo entre los inmigrantes con respecto a los nacidos en España (74,4% versus 49,1%; $p<0,001$).

Tabla R13. Principales características demográficas de los 678 contactos identificados para la evaluación de la infección tuberculosa

Variables	Total N (%)	Autóctonos	No Autóctonos	p
Edad (media ± ds)	42,79 (± 0,606)	49,44 (± 0,891)	36,48 (± 0,666)	< 0,001
Género masculino	314 (46,3)	128 (38,8)	186 (53,4)	< 0,001
Continente				< 0,001
-Suramérica	187 (27,6)			
-África	78 (11,5)			
-Asia	49 (7,2)			
-Europa del Este	26 (3,8)			
-Resto mundo (incluye España)	338 (49,9)	330 (48,7)	8 (1,2)	
Incidencia TB > 47 casos x 10 ⁵	303 (44,7)	-	303 (87,1)	< 0,001
Vacunados con BCG (n=622) ¹	462 (74,3)	156 (54,2)	306 (91,6)	< 0,001
Tipo de contacto				< 0,001
-Íntimo	421 (62,1)	162 (49,1)	259 (74,4)	
-Frecuente	107 (15,8)	73 (22,1)	34 (9,8)	
-Esporádico	150 (22,1)	95 (28,8)	55 (15,8)	
Cónyugue	123 (18,1)	59 (17,9)	64 (18,4)	0,921
Conviviente	409 (60,3)	151 (45,8)	258 (74,1)	< 0,001
Fumador	109 (16,1)	70 (21,2)	39 (11,2)	< 0,001
Inmunosupresión	15 (2,2)	12 (3,6)	3 (0,9)	0,017
Tipo de QFT				0,528
-QFT GIT	416 (61,4)	198 (60)	218 (62,6)	
-QFT Plus	262 (38,6)	132 (40)	130 (37,4)	
Resultado positivo	269 (39,7)	113 (34,2)	156 (44,8)	0,006
Convertor	30 (4,4)	13 (3,9)	17 (4,9)	0,580
Edad media CI (media ± ds)	44,99 (± 0,783)	52,95 (± 1,158)	37,43 (± 0,888)	< 0,001
Edad CI < 65 años	540 (79,6)	224 (67,9)	316 (90,8)	< 0,001
Género masculino CI	451 (66,5)	219 (66,4)	232 (66,7)	0,935
Baciloscopia CI positiva ²	448 (66,1)	200 (60,6)	248 (71,3)	0,004
Fumador activo CI	220 (32,4)	127 (38,5)	93 (26,7)	0,001
Radiología cavitada CI ³	272 (40,1)	116 (35,2)	156 (44,8)	0,012

Abreviaturas: ds = desviación estándar. ¹ Datos disponibles para 622 individuos. QFT = QuantiFERON-TB. QFT GIT= QuantiFERON Gold-In-Tube. QFT Plus = QuantiFERON Plus. CI = caso índice. ² Baciloscopia positiva procedente cualquier muestra disponible, no únicamente de esputo (también BAL/BAS). ³ Cavitación apreciable en radiología simple de tórax.

1. Factores asociados a resultado positivo de QuantiFERON-TB Gold

En los contactos autóctonos, un resultado positivo del QFT se asoció con una exposición íntima (OR 1,870; IC 95% 1,179-2,967), con ser conviviente del caso índice (OR 1,567; IC 95% 0,992-2,477), ser contacto fumador activo (OR 1,861; IC 95% 1,086-3,189), la baciloscopia positiva del caso índice (OR 1,635; IC 95% 1,013-2,637), con hábito tabáquico activo del caso índice (OR 1,763; IC 95% 1,104-2,815), y con cavitación en la radiología simple de tórax (OR 2,288; IC 95% 1,427-3,669). En el análisis multivariado se mantuvieron en el modelo, la exposición íntima (OR 2,158; IC 95% 1,328-3,509), la presencia de cavitación en la radiología simple de tórax (OR 2,466; IC 95% 1,504-4,043) y el ser fumador activo el contacto (OR 1,695; IC 95% 0,966-2,974) (tabla R14).

En el caso de los inmigrantes, el análisis univariante mostró que un resultado positivo del QFT se asoció con procedencia del contacto de un país de incidencia de TB >47 casos por 100.000 habitantes (OR 2,200 IC 95% 1,111-4,355), con exposición íntima (OR 1,745; IC 95% 1,059-2,876), ser conviviente del caso índice (OR 1,677; IC 95% 1,021-2,754), ser fumador activo (OR 2,426; IC 95% 1,215-4,848), edad del caso índice (OR 0,983; IC 95% 0,970 – 0,996) y presencia de cavitación en la radiología simple de tórax (OR 1,944; IC 95% 1,266-2,988). La baciloscopia positiva también se asoció a un resultado positivo, si bien no alcanzó significación estadística (OR 1,571; IC 95% 0,976 – 2,529; $p=0,063$). En el análisis multivariante se mantuvieron en el modelo, la procedencia de un país con una incidencia de TB superior a 47 casos por 100,000 habitantes (OR 0,853; IC 95% 1,384-5,881), la edad del caso índice (OR 0,987; IC 95% 0,972 – 1,001), ser fumador activo el contacto (OR 2,672; IC 95% 1,287-5,546), la presencia de cavitación en la radiología simple de tórax (OR 1,678; IC 95% 1,050-2,683), y el ser contacto íntimo (OR 1,574; IC 95% 0,934 – 2,654) (tabla R15).

Tabla R14. Factores asociados a la positividad del QuantiFERON-TB Gold en población autóctona

Variable	Variables de modelo		Análisis univariante		Análisis multivariante	
	n (%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	
Edad contacto	-	1,010 (0,99 – 1,024)	0,180			
Género masculino contacto	128 (38,8)	0,990 (0,621 – 1,579)	0,968			
Vacunados con BCG (n=288) ¹	156 (54,2)	0,685 (0,420 – 1,117)	0,130			
Contacto íntimo	162 (49,1)	1,870 (1,179 – 2,967)	0,008	2,158 (1,328 – 3,509)	0,002	
Conviviente	59 (17,9)	1,567 (0,992 – 2,477)	0,054			
Cónyuge	151 (45,8)	1,976 (1,116 – 3,501)	0,020			
Fumador contacto	70 (21,2)	1,861 (1,086 – 3,189)	0,024	1,695 (0,966 – 2,974)	0,066	
Inmunosupresión contacto	12 (3,6)	0,959 (0,282 – 3,255)	0,946			
Tipo de QFT						
-QFT GIT	198 (60)	1,599 (0,994 – 2,574)	0,053			
-QFT Plus	132 (40)	0,625 (0,389 – 1,006)	0,053			
Edad caso índice		0,991 (0,980 – 1,002)	0,108			
Género masculino caso índice	219 (66,4)	0,832 (0,512 – 1,354)	0,460			
Baciloscopia caso índice positiva ²	200 (60,6)	1,635 (1,013 – 2,637)	0,044			
Fumador activo caso índice	127 (38,5)	1,763 (1,104 – 2,815)	0,018			
Radiología cavitada caso índice ³	116 (35,2)	2,288 (1,427 – 3,669)	< 0,001	2,466 (1,504 – 4,043)	< 0,001	

En el análisis ajustado se incluyeron todos los valores con una significación de 0,1.

Nota: IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; 1 Datos disponibles para 288 individuos; QFT = QuantiFERON-TB; QFT GIT = QuantiFERON Gold-In-Tube; QFT Plus = QuantiFERON Plus; 2 Baciloscopia positiva procedente cualquier muestra disponible, no únicamente de esputo (también BAL/BAS). 3 Cavitación apreciable en radiología simple de tórax.

Tabla R15. Factores asociados a la positividad del QuantiFERON-TB Gold en población inmigrante

Variable	Variables del modelo		Análisis univariante		Análisis multivariante	
	n (%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	
Edad contacto	-	1,012 (0,995 – 1,029)	0,179			
Género masculino contacto	186 (53,4)	0,885 (0,579 – 1,352)	0,571			
Continente procedencia contacto						
-Suramérica	187 (27,6)	1				
-África	78 (11,5)	0,977 (0,574 – 1,661)	0,931			
-Asia	49 (7,2)	0,828 (0,437 – 1,567)	0,561			
-Europa del Este	26 (3,8)	1,400 (0,615 – 3,188)	0,423			
-Resto mundo	8 (1,2)	0,400 (0,079 – 2,033)	0,269			
Incidencia TB > 47 casos x 10 ⁵	303 (87,1)	2,200 (1,111 – 4,355)	0,024	0,853 (1,384 – 5,881)	0,005	
Vacunados con BCG (n=334) ¹	306	1,498 (0,670 – 3,351)	0,325			
Contacto íntimo	259 (74,4)	1,745 (1,059 – 2,876)	0,029	1,574 (0,934 – 2,654)	0,088	
Conviviente	258 (74,1)	1,677 (1,021 – 2,754)	0,041			
Cónyuge	64 (18,4)	2,056 (1,184 – 3,570)	0,010			
Fumador contacto	39 (11,2)	2,426 (1,215 – 4,848)	0,012	2,672 (1,287 – 5,546)	0,008	
Inmunosupresión	3 (0,9)	2,481 (0,223 – 27,613)	0,460			
Tipo de QFT						
-QFT GIT	218 (62,6)	1,014 (0,655 – 1,569)	0,951			
-QFT Plus	130 (37,4)	0,986 (0,637 – 1,527)	0,951			
Edad caso índice		0,983 (0,970 – 0,996)	0,012	0,987 (0,972–1,001)	0,070	
Género masculino caso índice	232 (66,7)	0,91 (0,575 – 1,411)	0,647			
Baciloscopia caso índice positiva ²	248 (71,3)	1,571 (0,976 – 2,529)	0,063			
Fumador activo caso índice	93 (26,7)	0,979 (0,606 – 1,581)	0,930			
Radiología cavitada caso índice ³	156 (44,8)	1,944 (1,266 – 2,988)	0,002	1,678 (1,050 – 2,683)	0,030	

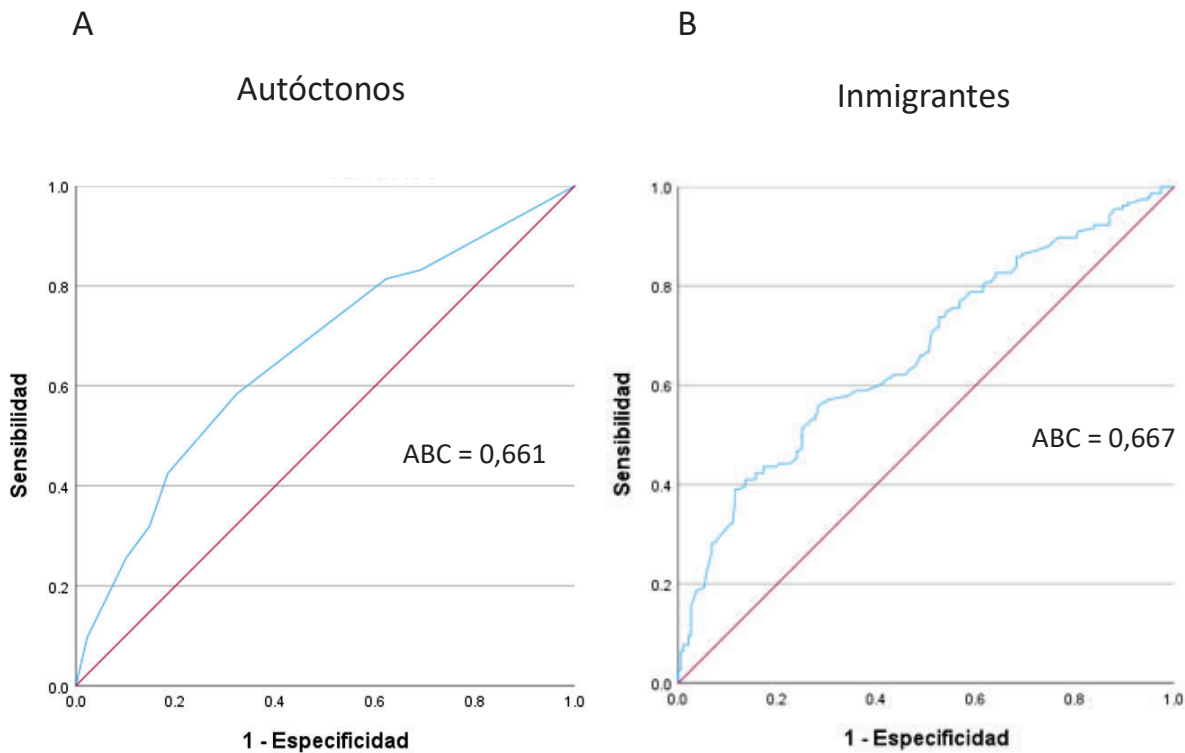
En el análisis ajustado se incluyeron todos los valores con una significación de 0,1.

Nota: IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; 1 Datos disponibles para 334 individuos; QFT = QuantiFERON-TB; QFT GIT = QuantiFERON Gold-in-Tube; QFT Plus = QuantiFERON Plus; 2 Baciloscopia positiva procedente cualquier muestra disponible, no únicamente de esputo (también BAL/BAS). 3 Cavitación apreciable en radiología simple de tórax.

2. Valor discriminativo del modelo para el diagnóstico de infección tuberculosa

Las áreas bajo la curva (ABC) del modelo predictivo para distinguir infección TB de no la ausencia de infección fueron de 0,661 (IC 95% 0,598 – 0,724) para contactos autóctonos, y de 0,667 (IC 95% 0,610 – 0,724) para contactos inmigrantes (figura R7).

Figura R7. Curvas ROC del modelo para discriminar infección tuberculosa de ausencia de infección



La concordancia obtenida a través del índice d Kappa entre la clasificación entre infectados y no infectados del estudio y la predicción del modelo fue escasa ($K= 0,18$ y $0,21$ para contactos autóctonos e inmigrantes respectivamente).

Discusión

5. Discusión

Esta tesis consiste en un proyecto de cuatro estudios que abordan el funcionamiento de los programas asistenciales basados en intervenciones enfermeras, para el diagnóstico y tratamiento de la ITB, en una unidad de alta complejidad de TB. Con este propósito, se llevó a cabo una evaluación del trabajo asistencial, mediante ítems de análisis robustos, sobre tres grandes cohortes de pacientes, a lo largo de un período de tres lustros. Los resultados del proyecto en su conjunto ponen de manifiesto el excelente rendimiento del modelo asistencial, y aportan evidencia sobre aspectos relevantes de prevención de TB en poblaciones en riesgo.

Esta tesis evidencia que es factible conseguir tasas altas de adherencia al proceso diagnóstico-terapéutico y de conclusión de tratamiento de ITB, mediante un sistema organizativo basado en programas enfermeros y centralizado en una unidad especializada de TB. La evaluación de los programas enfermeros la realizamos adoptando el marco conceptual de atención en la cascada asistencial previamente publicado por Alsdurf et al.¹⁸⁹ Los resultados revelaron una excelente aceptación del cribado y evaluación de ITB entre los candidatos inicialmente identificados, con valores superiores al 95%, y con tasas de finalización del TP de alrededor del 90%. Estos resultados se mantuvieron a lo largo del tiempo, independientemente de los cambios en la demografía de la población, el perfil de pacientes estudiados, y de las herramientas diagnóstico-terapéuticas, acontecidos durante el período de estudio.

Las barreras para la identificación y retención de candidatos en el proceso de atención asistencial de ITB ya han sido identificadas previamente,^{169,189,191,283-286} y se relacionan con dificultades en la localización y el contacto con los candidatos, las deficiencias en la investigación y la falta de estandarización del estudio de contactos, y con limitación de recursos.^{189,285,287} En nuestra experiencia, los contactos de TB fallaron más en acudir a la cita inicial que otros perfiles de pacientes. Aun así, menos del 5% de pérdidas fue significativamente inferior al 25-58% reportado en la literatura.^{195,196,283} No obstante, aunque estos resultados puedan antojarse muy satisfactorios, no es posible determinar con certeza si se identificaron todos, o la mayor parte, de los potenciales candidatos. Dado que el mapeo de contactos se basa en la auto-declaración del caso índice, cabe la posibilidad de una infradeclaración intencionada, motivada por el temor a pérdida del puesto de trabajo, percepción de potenciales problemas legales, u otras situaciones de vulnerabilidad social. Las superiores tasas de acudir a la primera

cita entre los pacientes de las cohortes Pre-Bio y Pre-TR, con un 98,2% y un 97,8% respectivamente, eran esperables, y se explican por el estrecho vínculo con el sistema sanitario, y por las altas expectativas de mejorar su calidad de vida con un trasplante de órgano, o a través de un tratamiento biológico.

Una vez iniciado el proceso diagnóstico, las pérdidas -incluidos los contactos de pacientes con TB- fueron escasas. El 98% de retención en el proceso diagnóstico en este estudio es superior al 89% reportado en una revisión sistemática.¹⁸⁹ Pero incluso, los resultados obtenidos en el área metropolitana de Barcelona, donde la ASPB reportó un 88,7% de compleción del cribado de los contactos, fue inferior al 92,9% en los contactos estudiados en nuestra unidad.¹¹⁹ El hecho de que el estudio de contactos se llevase a cabo en la misma unidad, y por el mismo equipo asistencial, que trataba al caso índice, son factores que probablemente hayan influido favorablemente en la adherencia al proceso diagnóstico. Por otra parte, la flexibilidad de horarios y la repesca de pacientes que, por un motivo u otro, no acudieron, modificando y adaptando las visitas a sus necesidades, debieron contribuir a la finalización del proceso. Otros factores limitantes, descritos en la literatura anglosajona, como las barreras de acceso al sistema, la falta de seguro médico, y las deficiencias en la provisión de servicios sanitarios (ej.: la no derivación para evaluación médica, no ofertar tratamiento por edad u otros factores, y la diversidad de recomendaciones en la atención primaria),^{189,288-294} probablemente sean un factor menor en nuestro ámbito, por el acceso universal y gratuito a la sanidad pública.

En cuanto al tratamiento, una vez indicado, fue aceptado por la inmensa mayoría, y el 89,7% de ellos lo completaron. Estas cifras son comparables al 91% reportado en un estudio¹⁹⁶, pero consistentemente superiores al 38-63% reportado en el resto.^{189,191,194,195,295} Experiencias más próximas a nuestro entorno, como es el área metropolitana de Barcelona, muestran tasas de finalización del 70,1% en contactos de TB.¹¹⁹ La adherencia al tratamiento de la ITB es un aspecto complejo, dependiente de múltiples factores. Por ello, mejorarla requiere llevar a cabo enfoques que abarquen simultáneamente todos los factores, o al menos, los más relevantes.^{160,181} La atención integral que la enfermería especializada en TB proporciona durante todo el proceso, como es el caso de nuestra unidad, juega un papel primordial en la consecución de la adherencia en estas personas, por otra parte, sanas y poco proclives a recibir tratamiento.

Los buenos resultados de los programas asistenciales de ITB también los hemos podido constatar en poblaciones en las que, *a priori*, podríamos tener menos expectativas de que completasen el proceso diagnóstico-terapéutico. En la UCTB-HUB cribamos y tratamos un elevado número de pacientes con enfermedad renal crónica, candidatos a trasplante renal. Teniendo en cuenta la fragilidad, los frecuentes eventos clínicos y la polifarmacia de estos pacientes, la tasa de finalización del tratamiento cercana al 90% se puede considerar como muy satisfactoria. Hay, sin embargo, pocos precedentes comparables en la literatura. En un estudio retrospectivo en EE.UU., de 110 pacientes candidatos a trasplante renal y tratados con INH durante 9 meses, completaron el tratamiento un 47%.²²⁸ Aunque pudo haber diferencias en la definición de finalización del tratamiento -en dicho estudio no se facilita-, las tasas de cumplimiento en nuestros pacientes fueron muy superiores (78,3% con el régimen inicial de INH de 6 meses, o un 88,3% para otros regímenes). Dos revisiones sistemáticas^{184,216} y varios estudios observacionales^{205,296-300} reportaron tasas de finalización de entre el 61% y el 64% para la INH y de entre el 19% al 96% con regímenes libres de INH. En nuestra experiencia, esta población es especialmente demandante e incrementa significativamente el trabajo asistencial con respecto a otras poblaciones. Y aunque no hay referencias en la literatura, podríamos aceptar que el importante incremento de visitas enfermeras extra, fueron definitivas para lograr la alta tasa de finalización de tratamiento.

En su conjunto, creemos que las buenas prestaciones de la UCTB-HUB en el cribado y tratamiento de ITB, reflejadas en las tasas de captación y retención en el proceso diagnóstico-terapéutico en las tres cohortes, obedecen a este sistema organizativo, centralizado en una unidad especializada, donde la piedra angular es un programa enfermero. La UCTB-HUB está gestionada por enfermería especializada en TB, la cual está implicada en todo el proceso asistencial, además de ser responsable directa y única de una parte esencial de la misma. Enfermería valora individualmente cada caso derivado, y dirige a cada paciente al programa correspondiente; programa visitas médicas y enfermeras, y las pruebas complementarias precisas, antes incluso de la primera visita presencial del paciente en la Unidad. Para ello, enfermería dedica un tiempo a la revisión de la historia clínica del paciente -“consulta a distancia sin paciente”, según denominación del programa SAP- y establece el proceso asistencial individualizado de cada paciente. Este “esfuerzo” previo a la visita presencial del paciente evita duplicidad de pruebas complementarias y visitas innecesarias, lo cual se traduce

en una gestión más eficiente, y mejora de la satisfacción del paciente. Esta gestión enfermera de la demanda corresponde a una forma de trabajar poco extendida, pero que cada vez va viendo ampliada su implementación, adoptando nuevos roles enfermeros, con resultados satisfactorios.²⁶²⁻²⁶⁴ El modelo de la UCTB-HUB se ha consolidado a lo largo de más de tres décadas, ofreciendo educación sanitaria, flexibilidad, adaptabilidad, y facilidad de acceso al equipo terapéutico a los pacientes, en coherencia con las recomendaciones de la OMS.^{181,187}. Se ha demostrado que la educación y la incentivación mediante visitas de seguimiento mejoran el cumplimiento en otras poblaciones de riesgo.^{160,181,184,228,301} En nuestro programa, en cada visita se proporciona información escrita junto con asesoramiento e intervenciones educativas. Este tipo de intervenciones, que indiscutiblemente suponen una carga adicional para enfermería, son ineludibles si se quiere ofrecer flexibilidad para las necesidades específicas de los pacientes y contactos. Las visitas periódicas de seguimiento cumplen una misión primordial de detección de acontecimientos adversos -potencialmente graves-, pero también son una oportunidad para reforzar la adherencia, consolidar la educación sanitaria, al tiempo que libera carga asistencial a los especialistas clínicos implicados.

Las intervenciones realizadas por los profesionales de enfermería han transformado la atención sanitaria mejorando los resultados de los pacientes tal como se desprende de una revisión al respecto.²⁶⁶ En ella se identificó el papel de la EPA como un factor de mejora de la práctica basada en la evidencia en los entornos clínicos. El logro de resultados positivos para los pacientes se atribuyó al liderazgo de las EPAs, lo cual es valorado positivamente por los profesionales sanitarios. El impacto positivo de la EPA sobre la atención habitual se ha evidenciado en multitud de escenarios tan variados como en entornos de urgencias y cuidados críticos, en pacientes crónicos o pacientes con riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, patología digestiva, control de la tensión arterial, mejora de la actividad física, en población frágil, de edad avanzada y en pacientes polimedicados.²⁸⁰⁻²⁸² Las intervenciones enfermeras se traducen en resultados favorables en efectividad, siendo la gestión de casos y la práctica avanzada las intervenciones de mayor impacto. Las intervenciones mejoran la satisfacción de los pacientes, la percepción del estado de salud, reducen los costes, los tiempos de espera, la estancia, el tiempo de consulta/tratamiento, y la mortalidad.²⁸⁰⁻²⁸² Es cierto, sin embargo que, si bien hay un impacto positivo tras la implementación de funciones de EPA en todos los entornos en los que se han

estudiado, en su revisión sistemática sobre la evidencia de enfermería de práctica avanzada, Ylimäki et al.³⁰² concluyeron que las áreas más fuertes de competencia de las EPA eran la salud global, mientras que la generación y síntesis de evidencia eran las más débiles, y que por tanto, precisarían mayor atención y desarrollo.

Como ya se ha mencionado anteriormente, no es posible comparar nuestros resultados de gestión enfermera en el área específica de TB. Hay trabajos publicados que demuestran el impacto positivo de diferentes intervenciones enfermeras en la mejora de la continuidad asistencial y el cumplimiento terapéutico de los pacientes con TB^{226,235,303}, sin embargo, la experiencia de estas intervenciones enfermeras en distintos ensayos clínicos no pueden trasladarse a la gestión realizada a través de programas estrictamente enfermeros. Nuestros resultados muestran que la UCTB-HUB, organizada a través de procesos asistenciales integrados y gestionados por enfermería especialista, permite el control y la monitorización estrecha de la prevención de la enfermedad, la resolución precoz de eventos clínicos asociados al proceso diagnóstico-terapéutico, además de la gestión, más que eficiente, del tratamiento preventivo. Además, la comunicación de los resultados de nuestro trabajo, contribuye a la generación de evidencia sobre la práctica clínica en enfermería de práctica avanzada.

Además de los indicadores globales de funcionamiento de los programas asistenciales basados en intervenciones enfermeras, y analizados detalladamente mediante la “cascada de diagnóstico y tratamiento de ITB”, esta tesis también aborda aspectos relevantes en la práctica clínica (seguridad y tolerabilidad del tratamiento en poblaciones frágiles, estrategias de cribado y tratamiento de ITB, y estrategia del estudio de contactos), y que a continuación se discuten. Los resultados de los estudios que componen esta tesis aportan evidencia sobre la seguridad de los programas de prevención, en el cual los eventos graves ocurridos son mínimos. Cabe resaltar la baja incidencia de toxicidad hepática en la cohorte de candidatos a trasplante renal, población considerada de riesgo. Dicha toxicidad ocurrió únicamente en 2,3% de los pacientes que sufrieron alguna sintomatología relacionada con el tratamiento preventivo, y fue responsable de tan sólo el 1% de las interrupciones definitivas del tratamiento. Estos datos contrastan con los reportados en dos estudios previos, que señalaban la toxicidad hepática como el único factor significativamente asociado con la discontinuidad del tratamiento.^{296,304} En nuestra cohorte de Pre-TR, la sintomatología más común fue la relacionada con el SNC (8,6% de los tratados), y la causa principal de discontinuación del tratamiento. Invariablemente, la

sintomatología consistió en inestabilidad cefálica, ataxia o mareos, y se relacionó con la INH, desapareciendo en todos los casos tras la suspensión de la misma.³⁰⁵ Curiosamente, los efectos secundarios sobre el SNC, los cuales fueron los más frecuentes en nuestra experiencia, rara vez se habían mencionado en la literatura.^{228,296,300} Los resultados en la cohorte de candidatos a terapias biológicas, la cual incluye un porcentaje sustancial de personas de edad avanzada y polimedicadas, siguió la misma línea, con buena tolerancia y muy bajas tasas de discontinuación del TP.

De acuerdo con la evidencia de incremento de TB asociado a terapias biológicas, se recomienda el cribado sistemático de ITB a todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento biológico,^{164,306–310} y se recomienda un cribado anual para aquellos que inicialmente resultan negativo.^{128,306,308,311–313} Sin embargo, cuál es la mejor estrategia de cribado de ITB es aún motivo de debate.³¹⁴ Algunas guías recomiendan la realización simultánea de un IGRA y la PT para aumentar la sensibilidad, especialmente en poblaciones con limitaciones de la PT, los pacientes VIH y los tratados con corticoides sistémicos.^{311,315–320} Dicha práctica, sin embargo, reduciría la especificidad, lo cual se traduciría en aumento de tratamientos no precisados.³⁰⁹ Varias guías apoyan un cribado con PT o IGRA indistintamente^{318,321} otras defienden únicamente cribado con IGRAs^{322,323} o con PT^{312,324–329} (si bien éstas corresponden a recomendaciones previas al 2011), y otras recomiendan cribado con IGRAs en caso de vacunación con BCG.^{312,316} En la UCTB-HUB hemos evaluado más de 1.700 pacientes candidatos a terapias biológicas. En un primer estudio, demostramos que la eliminación de la PT en dos tiempos reducía sustancialmente los diagnósticos, y por consiguiente, los tratamientos, sin que ello supusiese un incremento de los casos de TB.¹⁶⁷ Por otra parte, se puso de manifiesto que la repetición del cribado periódico, sistemático, en pacientes inicialmente negativos, no era útil, ya que no hubiera evitado los pocos casos de TB ocurridos precozmente en el curso del tratamiento biológico. Como continuación de la misma línea de investigación, esta tesis incluye un estudio diseñado con el propósito de dar consistencia a los hallazgos previos, mediante la ampliación de la cohorte con 821 pacientes más, y en la cual el diagnóstico de ITB se ha ido desplazando hacia el uso predominante de un IGRA, llegando a finalmente a sustituir a la PT. Nuestros resultados apoyan la estrategia de cribado basada en el QFT sin PT. Con esta estrategia, el diagnóstico y tratamiento de ITB pasaron del 24% en el primer periodo al 15% en el segundo, sin aumentar la incidencia de TB, y sin la aparición de ningún caso de TB entre los

45 pacientes con PT positiva y QFT negativo, a los cuales no se indicó TP. A pesar de que en nuestro estudio encontramos diferencias significativas respecto al desarrollo de TB en función del periodo de estudio – y por lo tanto, de la estrategia diagnóstica empleada- estos casos se dieron más en el primer periodo que en segundo. Dada la escasez de eventos, entendemos que este hallazgo carece de robustez para ser considerado como significativo, el cual, por otra parte, no tendría una explicación verosímil.

A pesar de la optimización del cribado y tratamiento, se siguen produciendo casos de TB activa en el curso del tratamiento biológico. En este sentido, existe una opinión extendida de repetir el cribado sistemático anual en pacientes que tienen una prueba diagnóstica negativa previa al inicio del tratamiento. Tal práctica se apoyaría en el hecho de que se detectan conversiones en el curso de la terapia biológica,^{330–332} según lo cual, dicha práctica permitiría detectar infecciones recientes e iniciar TP.^{307,309} Sin embargo, esta práctica no se sustenta en ninguna evidencia clínica, a la vez que incrementaría los resultados positivos y el sobretratamiento de los pacientes. En la UCTB-HUB, siguiendo la práctica habitual, la repetición del cribado para ITB se guió por la existencia de exposición de riesgo. Los cinco casos de TB en el curso de terapia biológica en pacientes con una prueba de cribado negativa inicial -y por tanto sin PT-, ocurrieron en el primer año del tratamiento, y por tanto, no hubiesen sido detectados mediante el “re-cribado” sistemático.

Estudiando nuestros datos podemos observar que aquellos casos de TB con cribado negativo, tanto para PT como para QFT -por tanto, sin TP-, desarrollaron la enfermedad activa entre el 1,5 y 6 meses del inicio del T-Bio -tan sólo uno desarrolló la enfermedad a los 13 meses post inicio- por lo que, junto con lo publicado previamente^{307,309} la repetición sistemática anual del cribado para ITB en los candidatos a T-Bio con resultado negativo inicial debe ser reconsiderada en un país de baja endemia, si no se ha producido alguna nueva exposición a la TB desde el cribado inicial. Por lo tanto, podemos concluir que los pacientes que desarrollan TB en el curso de terapias biológicas no son prevenibles mediante el cribado periódico sistemático en aquellos con un resultado pretratamiento negativo, lo cual no apoya la recomendación del cribado periódico sistemático.

Los resultados de nuestro estudio también confirman el mayor riesgo de TB en los pacientes tratados con agentes anti-TNF- α con respecto a otros biológicos. Otro hallazgo interesante fue

el hecho de que los pacientes que desarrollaron TB habiendo recibido TP, lo hicieron de manera más tardía que aquellos pacientes que no recibieron TP previo. Esta observación, que puede ser relevante, permite hipotetizar con el hecho de que algunos de estos pacientes no llegan nunca a esterilizar la infección, permaneciendo protegidos durante el tiempo en el que están bajo tratamiento para la ITB, para desarrollar la enfermedad activa meses después de la finalización de éste.

El trabajo sobre el estudio de contactos, incluido en esta tesis, también ofrece resultados relevantes, que se han de tener en cuenta a la hora de diseñar protocolos a tal efecto. El abordaje de los contactos de TB es un elemento esencial para la prevención y el control de la TB en áreas de baja incidencia, permitiendo la detección de infección reciente, o ya enfermos, proporcionando tratamiento precoz, e interrumpiendo la cadena de transmisión de la enfermedad.^{38,333} En la práctica clínica, se recomienda estudiar a los contactos priorizándolos en función del riesgo de infección, el cual, a su vez se basa en una serie de factores de potencial riesgo, ampliamente aceptados desde hace décadas.^{38,170,333-335} Sin embargo, se sabe poco del valor discriminativo de estos factores para determinar el riesgo de infección. En la literatura está bastante bien definido el riesgo de infección según la presencia de cavitación y baciloscopia de esputo positiva^{170,334,335}, pero se conoce poco del riesgo que representan las características de la exposición, y aún menos, la susceptibilidad del contacto y las características intrínsecas de la cepa infectante. En nuestro estudio tratamos de determinar en qué medida un modelo basado en la combinación de variables relacionadas con el caso índice, la persona expuesta y las características de la exposición son capaces de predecir infección en el ECC de TB. La diferencia obtenida de ITB en los contactos en función de su lugar de procedencia (44,8% en inmigrantes frente al 34,2% en los autóctonos) hizo que desarrolláramos modelos separados para la población inmigrante y la autóctona. El modelo obtenido mostró una baja sensibilidad y especificidad para ITB. Obtuvimos valores similares respecto a la sensibilidad y especificidad, pero el análisis multivariante identificó distintos factores relacionados con la positividad del QFT -infección- en el contacto, en función de su lugar de origen. En la población inmigrante la procedencia de un país de incidencia de TB superior a 47/100.000 fue un factor independientemente asociado a un resultado positivo del QFT, mientras que en la población autóctona únicamente encontramos el contacto superior a seis horas diarias, conjuntamente con otros dos factores comunes en ambas poblaciones como elementos asociados. En ambas

poblaciones la cavitación en la radiología de tórax del caso índice, y el hecho de que el contacto fuera fumador, fue asociado a la obtención de QFT positivo entre los contactos expuestos.

Clásicamente se ha reconocido la presencia de cavitación y la baciloscopia de esputo positiva como factores de riesgo para la transmisión de la TB.^{170,334,335} Esto tiene sentido, pues ambos son indicadores de una alta carga bacteriana. En nuestro modelo predictivo la baciloscopia positiva desaparecía como factor asociado al riesgo de infección en el análisis multivariante, permaneciendo la cavitación en ambos casos. Es probable que este hecho pueda ser explicado, en parte, porque la baciloscopia positiva clásicamente era referida a una muestra de esputo obtenida de manera espontánea, mientras que en la actualidad cualquier baciloscopia positiva se da por positiva, sin tener en cuenta el tipo de muestra ni la procedencia o la forma de obtención de ésta. De hecho, al analizar únicamente la positividad de la baciloscopia en muestras de esputo, sí se observó asociación entre la baciloscopia y la positividad del contacto.

Una mayor proximidad y duración de la exposición en lugares cerrados, con poca o nula exposición solar y mal ventilados, son los factores de riesgo relacionados con la exposición al caso índice que históricamente se han relacionado con la mayor parte de los contagios.^{334,335} Los contactos convivientes son aquellos que tienen un mayor riesgo de infección, definiendo como convivencia el compartir regularmente una misma vivienda, pernoctando en la misma y compartiendo el aire respirado. En este sentido nuestra experiencia nos muestra que el contacto >6 horas de exposición diaria fue un factor independientemente asociado al riesgo de infección en la población autóctona, no siendo así en la población inmigrante. Es posible relacionar este dato con la procedencia del país de origen, la cual presenta asociación en la cohorte de inmigrantes, pues no sería aventurado suponer que las tasas más elevadas de infección tuberculosa puedan deberse a una infección remota y no reciente. Las actuales pruebas diagnósticas para infección tuberculosa no son capaces de diferenciar infección antigua o reciente, por lo que, en la población inmigrante, la procedencia del contacto puede tener mayor peso que la cantidad de horas de exposición. Tal vez este hecho podría explicar los resultados obtenidos en el informe de TB de la ciudad de Barcelona publicado por la Agència de Salut Pública de Barcelona en septiembre del año 2023. En él se reportan tasas de ITB similares entre contactos diarios con más o menos de seis horas de contacto al día (34,8% y 50,0% respectivamente). Entre los contactos no diarios, aquellos que tenían menos de seis

horas de contacto a la semana tenían tasas superiores a las de los que tenían más de 6 horas de contacto (44,5% y 20,8% respectivamente).¹¹⁹

La principal conclusión que podemos extraer de este estudio es que los parámetros utilizados para priorizar el estudio de la población expuesta a TB no mostraron una buena capacidad predictiva de ITB en los contactos. Además, las diferencias halladas en los factores de riesgo de infección entre población autóctona e inmigrante indican que los parámetros utilizados para estudiar los contactos deberían ser diferentes en ambas poblaciones.

Las fortalezas de este proyecto de tesis radican básicamente en dos aspectos. En primer lugar, todos los resultados emanan de estudios realizados en el mismo ámbito, la UCTB-HUB. La UCTB-HUB es una unidad especializada en TB, de alta complejidad, con más de 35 años de historia. Todos los pacientes adultos con TB, tanto pulmonar como extrapulmonar, y sus contactos del área de influencia del Hospital Universitario de Bellvitge son tratados en la unidad de TB. Todos los servicios del hospital en los que se incluye en su cartera de servicios el uso de tratamientos biológicos derivan a sus pacientes a la UCTB para ser evaluados y tratados para ITB, si procede. La práctica asistencial se basa en protocolos asistenciales específicos para cada perfil de paciente, los cuales se han ido modificando a lo largo de los años, de acuerdo con las nuevas evidencias surgidos de la literatura, y de la propia experiencia. En la UCTB se registra de manera sistemática la información del proceso asistencial, la cual es utilizada para evaluar los programas e introducir las modificaciones necesarias. La segunda fortaleza es la robustez de los resultados, obtenidos de grandes cohortes. En su conjunto, los estudios que componen este proyecto comprenden más de 6.000 individuos que han recibido asistencia en la UCTB-HUB, a lo largo de un período de tiempo de 15 años. Durante este periodo se han producido cambios sustanciales, lo cual nos ha permitido evaluar diferentes estrategias diagnóstico-terapéuticas de ITB.

Por otra parte, este proyecto también tiene limitaciones. En primer lugar, el beneficio de un programa enfermero hubiese sido evaluado de manera más objetiva mediante un estudio comparativo entre intervención y no intervención. Sin embargo, el funcionamiento de la UCTB-HUB desde su inicio se ha basado en programas enfermeros, por lo que no era viable la comparación entre dos modelos de gestión al haber sido administrada desde el inicio a través de la figura de enfermería especializada. En segundo lugar, es obligado señalar que los estudios

incluidos en esta tesis se han de considerar retrospectivos, desde un punto de vista formal. Sin embargo, dado que toda la información del proceso asistencial se ha registrado de manera sistemática en el curso del proceso asistencial -prospectivamente- resta importancia a este aspecto, al menos en lo que concierne al propósito de este proyecto. Es cierto, sin embargo, que algunos aspectos, como las decisiones de discontinuación o modificación de los tratamientos por toxicidad, u otras razones, no se han determinado *a priori*, y se han basado en experiencia de los clínicos, en ocasiones no coincidente con las recomendaciones de las guías. En tercer lugar, existe el riesgo de sesgo de selección. Es plausible que, en mayor o menor medida, los pacientes incluidos en estos estudios representen aquellos más predispuestos a acudir al sistema sanitario y aceptar la necesidad de cribado que la población general. De hecho, la no inclusión de poblaciones menos predispuestas a ser estudiadas y tratadas -no incluidos en la cartera de servicios de la UTB-HUB- como los sin-techo, adictos a drogas, inmigrantes ilegales, entre otros, deben contribuir a los buenos resultados obtenidos. Por otra parte, y en la misma línea, la alta proporción de pacientes candidatos a trasplante y a terapias biológicas, en la cohorte global, altamente fidelizados y con mejoras expectativas de mejora de su calidad de vida, contribuyen adicionalmente a esos resultados. Finalmente, dado que nuestro proyecto se ha desarrollado en un país de baja prevalencia de TB, con acceso universal a la sanidad, este modelo asistencial de prevención de TB sería únicamente exportable a otros países desarrollados con baja incidencia de TB y sistemas sanitarios similares al nuestro, pudiendo no ser viable en áreas con distinta demografía, y factores culturales y socioeconómicos.

En cuanto a líneas futuras de investigación, el diagnóstico y tratamiento de la ITB precisa de enfoques innovadores que puedan inspirar futuras intervenciones y sugerir soluciones para los problemas actuales a los que se enfrentan tanto los programas como los pacientes. Se precisan nuevos métodos de cribado que permitan identificar aquellos individuos con infección reciente -mayor riesgo de progresión a enfermedad activa- de la infección remota -con riesgo muy inferior de progresión-. Ello permitiría ofrecer tratamiento a una población seleccionada de forma más eficiente, y ahorrar tratamientos innecesarios a un elevado porcentaje de población infectada, que no precisaría ser tratada. Por otra parte, el desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento más cortos y con menos efectos secundarios, así como el acceso a los mismos, es otro elemento esencial para mejorar el tratamiento de la ITB, permitiendo una mayor adherencia y facilitando, así, alcanzar mayores tasas de finalización de éste. Se ha de señalar,

sin embargo, los avances recientes con pautas cortas con incluyen rifapentina. La dificultad está, en este caso, en la posibilidad de acceso a las mismas.

El mejor conocimiento sobre la ITB para poder comprender la complejidad de la misma, descartando la tradicional clasificación dicotómica entre “enfermedad activa” e “infección tuberculosa latente”, parece ahora más esencial que nunca a la hora de poder tratar, de forma más eficiente. Tal vez una mejor comprensión sobre este proceso continuo que existe en la historia natural de la TB posibilitaría optimizar la administración de los tratamientos preventivos. En este sentido, la constatación del desarrollo de una manera más tardía de TB activa en aquellos pacientes con TP previo, abre interrogantes de hasta qué punto el TP puede esterilizar la ITB, a la vez que anima a investigar otras estrategias de prevención en pacientes sometidos a potentes terapias inmunosupresoras, cada día más utilizadas en la práctica clínica.

En relación al abordaje del estudio de contactos, dado que no existe un consenso en las guías de práctica clínica sobre los criterios a utilizar en el estudio de contactos, en lo que se refiere a los factores dependientes de la exposición al caso índice, sería de utilidad definir unos parámetros comunes para realizar el estudio en contactos de TB en poblaciones de baja incidencia, adaptados a las nuevas herramientas diagnósticas y no únicamente a la ya obsoleta PT.

Para concluir, nuestra dilatada experiencia con este modelo organizativo aboga por el reconocimiento de las especialidades enfermeras y la formación de enfermería especializada en TB, como piedra angular para alcanzar altas tasas de éxito en la cascada de atención de ITB. En línea con las palabras de Tedros Adhanom -Director General de la OMS-, y acorde con las nuevas corrientes como la campaña Nursing Now, el Informe Triple Impacto y los posicionamientos de la UE, la misma OMS y el CIE, entre otros, abogamos por la recomendación de potenciar a las enfermeras para que sean capaces de poder desarrollar su verdadero potencial. Es necesario invertir en la creación de programas enfermeros en el campo de la TB, extendiendo el alcance de estos programas a ésta y a otras áreas, contribuyendo de este modo a mejorar la salud de la población, desde un punto de vista enfermero y global.

Conclusiones

6. Conclusiones

1. Un programa basado en un proceso asistencial integrado en una unidad de tuberculosis, y gestionado por enfermería especialista, es efectivo para el abordaje de la infección tuberculosa en poblaciones en riesgo de desarrollo de tuberculosis.
2. Un programa enfermero de tuberculosis permite alcanzar elevadas tasas de adherencia al proceso diagnóstico, y la finalización del tratamiento preventivo de manera segura en contactos de tuberculosis y pacientes de diferente índole con infección tuberculosa, así como identificar las pérdidas y sus causas a lo largo del proceso asistencial.
3. Estos resultados aportan evidencia sobre la seguridad y efectividad del tratamiento preventivo de tuberculosis en pacientes complejos y frágiles, como los afectados de enfermedad renal crónica a la espera de trasplante, a expensas de una carga de trabajo asistencial extra.
4. En pacientes candidatos a terapia biológica, el cribado para infección tuberculosa basado únicamente en el QuantiFERON-TB[®] Gold disminuye notablemente el diagnóstico de infección, y, por ende, los tratamientos preventivos, sin aumentar el desarrollo subsecuente de tuberculosis activa.
5. En pacientes candidatos a terapia biológica, la estrategia de repetir periódica y sistemáticamente el cribado para infección tuberculosa en pacientes con resultado negativo en el cribado pre-tratamiento, no es recomendable, ya que no permitiría prevenir los casos de tuberculosis activa, los cuales ocurren de manera precoz en el curso del tratamiento biológico.
6. En el estudio de contactos de tuberculosis, los parámetros comúnmente utilizados para su priorización muestran una muy baja capacidad predictiva de infección tuberculosa en las personas expuestas. Los factores de riesgo de infección deberían ser redefinidos, y habrían de variar entre la población autóctona e inmigrante.

Bibliografía

7. Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva; 2022. Disponible en <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
2. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, May H, Lee OYC, Feldman M, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. *Tuberculosis*. 2015;95(S1):S122–6. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.021.
3. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis*. 1995;76(Suppl 1):1-46. DOI: 10.1016/0962-8479(95)90591-x.
4. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601. DOI: 10.1371/journal.pone.0017601.
5. Macip S. Les grans epidèmies modernes. 1a edició. Barcelona: La Campana Ed; 2010. 272 p.
6. World Health Organization. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. Geneva; 2014. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507707>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Progressing towards TB elimination. A follow-up to the Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union. Stockholm; 2010. DOI: 10.2900/34915. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101111_SPR_Progressing_towards_TB_elimination.pdf). Consultado: 19 de Agosto de 2024.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva; 2023. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
9. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002152.

10. Vynnycky E, Fine PE. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol.* 2000;152(3):247-63. DOI: 10.1093/aje/152.3.247.
11. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva; 2020. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
12. Uplekar, Mukund, Stop TB Partnership & World Health Organization. (2006). The Stop TB strategy : building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. World Health Organization. Disponible en <https://iris.who.int/handle/10665/69241>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
13. Bernal O, López R, Montoro E, Avedillo P, Westby K, Ghidinelli M. Determinantes sociales y meta de tuberculosis en los Objetivos de Desarrollo Sostenible en las Américas. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e153. DOI: 10.26633/RPSP.2020.153.
14. World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva; 2015. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
15. Stop TB Partnership. El Plan Global Hacia el Fin de la TB 2023-2030. Disponible en https://www.stoptb.org/sites/default/files/global_plan_to_end_tb_2023-2030_spanish.pdf. Consultado: 20 de agosto de 2024.
16. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, De Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: An action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 2015;45(4):928–52. DOI: 10.1183/09031936.00214014.
17. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J.* 1991;4(10):1288–95.
18. Dobler CC, Martin A, Marks GB. Benefit of treatment of latent tuberculosis infection in individual patients. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1397–406. DOI: 10.1183/13993003.00577-2015.
19. Broekmans J, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. *Eur Respir J.* 2002;19(4):765–75. DOI: 10.1183/09031936.02.0026102.

20. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva; 2020. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
21. Menzies NA, Wolf E, Connors D, Bellerose M, Sbarra AN, Cohen T, et al. Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(8):e228–38. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30134-8.
22. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscano J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19ª edición. México DF: Mc Graw Hill; 2015.
23. Caminero JA. La vieja batalla entre la especie humana y el bacilo de Koch . ¿Es posible soñar con erradicar la tuberculosis? *An. Sist. Sanit. Navar*. 2007;30(Supl. 2): 163-180.
24. Mandell, G., Bennett, J., & Dolin, R. Enfermedades infecciosas. 9ª edición. Barcelona: Elsevier Churchill Livingstone; 2020.
25. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva; 2018. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
26. European Centre for Disease Prevention and Control, Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union, Publications Office, 2018. DOI: 10.2900/971917.
27. Cohen SB, Gern BH, Urdahl KB. The Tuberculous Granuloma and Preexisting Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:589–614. DOI: 10.1146/annurev-immunol-093019-125148.
28. Balasubramanian V, Wiegshaus EH, Taylor BT SD. Pathogenesis of tuberculosis: pathway to apical localization. *Tuberc Lung Dis*. 1994;75(3):168–78. DOI: 10.1016/0962-8479(94)90002-7.
29. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011;378(9785):57-72. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62173-3.
30. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva; 2022. Disponible en

- <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
31. Shingadia D. Tuberculosis in childhood. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6(3):161–71. DOI:10.1177/1753465812436662.
 32. Medina Gallardo JF, Calero Acuña C, Álvarez Gutiérrez FJ, Romero Falcón A. Tuberculosis pulmonar. *Medicine.* 2010;10(67):4587-96. DOI: 10.1016/S0304-5412(10)70254-7.
 33. Marcos Sánchez F, Blanco Jarava A, Yzusqui Mendoza M, Vizuite Calero A, Magallanes Gamboa JO. Tuberculosis. *Medicine.* 2014;11(52):3054-62. DOI: 10.1016/S0304-5412(14)70739-5.
 34. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *The New England journal of medicine.* 2013;368(8):745–55. DOI: 10.1056/NEJMra1200894.
 35. Báguena Cervellera MJ. La tuberculosis en la historia. Comunicación presentada en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. *An. R. Acad. Med. Comunitat Valenciana,* 12; 2012. p. 1-8. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4394265>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
 36. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva; 2021. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240089488>. Consultado: 20 de Agosto de 2024.
 37. Lienhardt C, Nahid P, Rich ML, Bansbach C, Kendall EA, Churchyard G, et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: a WHO document. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1602352. DOI: 10.1183/13993003.02352-2016.
 38. Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019. Disponible en <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/planTuberculosis.htm>. Consultado: 20 de agosto de 2024.

39. Zumla A, Chakaya J, Centis R, D'Ambrosio L, Mwaba P, Bates M, et al. Tuberculosis treatment and management-an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):220–34. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00063-6.
40. Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, Philips PPJ, Cole ST, Abubakar I, et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: Needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):327–40. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70328-1.
41. Turkova A, Wills GH, Sc M, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, et al. Europe PMC Funders Group Shorter treatment for non-severe tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med*. 2022;386(10):911–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2104535.
42. Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2022;71(8):285–9. DOI:10.15585/mmwr.mm7108a1.
43. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva; 2022. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
44. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 – 2019 data. Copenhagen; 2021. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2021-2019-data>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
45. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin- Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2331–43. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166.
46. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntoumi F, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e183–98. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30110-5.
47. Dartois VA, Rubin EJ. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(11):685–701. DOI: 10.1038/s41579-022-00731-y.

48. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life sciences*. 2020;252:117594–10. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117594.
49. Gutiérrez, M Cristina G, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2005;1(1):0055–61. DOI: 10.1371/journal.ppat.0010005.
50. Wirth T, Hildebrand F, Allix-Béguec C, Wölbeling F, Kubica T, Kremer K, et al. Origin, Spread and Demography of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex: e1000160. *PLoS pathogens*. 2008;4(9):e1000160. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000160.
51. Crubézy E, Ludes B, Poveda JD, Clayton J, Crouau-Roy B, Montagnon D. Identification of *Mycobacterium* DNA in an Egyptian Pott's disease of 5,400 years old. *C R Acad Sci III*. 1998;321(11):941-51. DOI: 10.1016/S0764-4469(99)80009-2.
52. Saldarriaga-Cantillo A. Tuberculosis: Expresión de belleza, horror y dolor. *Colomb Med*. 2009;40(1):134–7.
53. Galeana P. Las epidemias a lo largo de la Historia. *Antropol Am*. 2020;5(10):13–45.
54. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M, Pichs García LA, Miyar Pieiga E. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2007;45(2). Disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=223219929007>. Consultado: 19 de Agosto de 2024.
55. Xu J. The royal touch: Scrofula and defining monarchy. *Clinics in dermatology*. 2023;41(1):166–70. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2022.09.009.
56. Maradona Hidalgo JA. Historia de las enfermedades infecciosas. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2010. p. 398. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.07.020.
57. Girolamo Fracastoro, “De Contagione et Contagiosis Morbis,” HIST 139 - Early Modern Europe. Disponible en <https://earlymoderneurope.hist.sites.carleton.edu/items/show/109>. Consultado: 19 de agosto de 2024.
58. Donoso F A, Arriagada S D. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Two hundred years of the stethoscope. A brief overview. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):e444-e448. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.e444.

59. CDC Tuberculosis. Disponible en <https://www.cdc.gov/tb/worldtbdays/history.htm>. Consultado: 19 de agosto de 2024.
60. Trail RR. Richard morton (1637—1698). *Med Hist.* 1970;14(2):166–74. DOI: 10.1017/s0025727300015350
61. Huebner R, Schein M BJ. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993; 17(6):968-75. DOI: 10.1093/clinids/17.6.968.
62. Daniel TM. Florence Barbara Seibert and purified protein derivative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(3):281-2.
63. Pennie RA. Mantoux tests. Performing, interpreting, and acting upon them. *Can Fam Physician* 1995;41:1025-29.
64. Bagueña Cervellera MJ. La Tuberculosis i la seva Història. Barcelona: Fundació Uriach 1838; 1992. Disponible en <https://roderic.uv.es/bitstreams/40a47fb2-35c1-48bd-b061-06187f1f53be/download>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
65. Sauret Valet J. La mujer en la historia de la tuberculosis. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2015. 69 p.
66. Hernandez CR. La tuberculosis en la época del romanticismo Europeo: Un recorrido literario. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir.* 2000;13(1):63–4.
67. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862–70. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.006.
68. Wilson J. Rise and Decline of the Tuberculosis Sanatorium. Wilson, 1968.pdf. *Am Rev Respir Dis.* 1968; 98(3):515-6. DOI: 10.1164/arrd.1968.98.3.515.
69. Gilchrist E. The use of sea voyages in medicine. 2a edición. Londres: Millar, Wilson and Durhan in the strand; 1757. Digitized by Wellcome Library. Disponible en <https://wellcomecollection.org/works/j6n95352>. Consultado: 19 de agosto de 2024.
70. Molero Mesa J. Historia social de la tuberculosis en España. [Tesis Doctoral]. Granada: Servicio de Publicaciones Universidad de Granada; 1989. 486 p. Disponible en <https://digibug.ugr.es/handle/10481/6210>. Consultado: 19 de agosto de 2024.

71. Miret i Cuadras P. La tuberculosi a Catalunya, des del segon terç del S.XIX, a la meitat del S.XX [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2011. 476p. disponible en https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/42996/2/PMC_TESI.pdf. Consultado: 19 de agosto de 2024
72. Ruiloba Quecedo C. La ciudad de la salud: los sanatorios antituberculosos. *Ciudades*. 2011;14:213–32.
73. Palao Ibáñez MC. Caleros, yeseros y tuberculosis en el Campo de Montiel a inicios del siglo XX. En: Moya García et al. (eds.): *Epidemias y calamidades en La Mancha y el Campo de Montiel*. RECM Extra 4. Centro de estudios del Campo de Montiel. Almedina: 2022. 83-95. Disponible en <https://doi.org/10.30823/recm.02022154>):283–310. Consultado: 19 de agosto de 2024.
74. Molero-Mesa J. “¡Dinero para la cruz de la vida!”, tuberculosis, beneficencia y clase obrera en el Madrid de la Restauración. *Hist Soc*. 2001;39:31–48.
75. Seix T. Sayé organizador de la lluita antituberculosa. *Ann Med*. 1977;63(10):1665–9.
76. Monge Juárez M. Tuberculosis y Franquismo: El Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis, un factor de aprobación de la dictadura ante la Europa liberal, 1965-1975. *Hist Actual Online*. 2022;57(1):43–64.
77. Weitzman D, de Wend Cayley FE, Wingfield AL. Streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Br J Tuberc Dis Chest*. 1950;44(4):98–104. DOI: 10.1016/s0366-0869(50)80004-7.
78. Raybaud A. Isonicotinic acid hydracides and their application in the treatment of tuberculosis. *Therapie*. 1952;7(4):372-4.
79. Gladys Boyd, T.E Roy AJ. Isoniazid in childhood tuberculosis. *Canad M A J*. 1953;69(3):283–7.
80. Robson JM, Didcock KA. The effect of isoniazid in experimental corneal tuberculosis. *Br J Pharmacol Chemother*. 1956;11(2):190–7.
81. Comstock G, Ferebee S HaL. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95(6):935-43. DOI: 10.1164/arrd.1967.95.6.935.

82. Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85(6):821–7. DOI: 10.1164/arrd.1962.85.6.821.
83. Ferebee S MF. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85(4):490–510. DOI: 10.1164/arrd.1962.85.4.490.
84. Bush OB, Masamitsu S, Fuji Y BF. Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1965;92(5):732-40. DOI: 10.1164/arrd.1965.92.5.732.
85. Egsmose T, Ang'awa JO, Poti SJ. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 1965;33(3):419–33.
86. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1999(2):CD001363. DOI: 10.1002/14651858.CD001363.
87. Migliori GB, Caminero Luna J, Kurhasani X, van den Boom M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Presse Med.* 2022;51(3):104112. DOI: 10.1016/j.lpm.2022.104112.
88. Hobby GL, Lenert TF. The antimycobacterial activity of rifampin. *Am Rev Respir Dis.* 1968;97(4):713-4. DOI: 10.1164/arrd.1968.97.4.713.
89. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1749-59. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS.
90. Griffith DE, Kerr CM. Tuberculosis: disease of the past, disease of the present. *J Perianesth Nurs.* 1996;11(4):240-5. DOI: 10.1016/s1089-9472(96)80023-2.
91. Cahn P, Perez H, Ben G, Ochoa C. Tuberculosis and HIV: A Partnership Against the Most Vulnerable. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (JIAPAC).* 2003;2(3):106-23. DOI: 10.1177/154510970300200303.
92. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet.* 2006;368 (9547):1575–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69573-1.

93. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in Mycobacterium tuberculosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2009;56(2):103–11. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2009.00555.x.
94. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, second edition. Geneva; 2023. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>. Consultado: 19 de agosto de 2024.
95. Khan, M.; Adil, S.F.; Alkhatlan, H.Z.; Tahir, M.N.; Saif, S.; Khan, M. et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Molecules. 2020;26(1):39. DOI:10.3390/molecules26010039.
96. Molero Mesa J. La tuberculosis como enfermedad social en los estudios epidemiológicos españoles anteriores a la guerra civil. Dynamis. 1989;9:185–223.
97. Palao M del C. La Revista Española de Tuberculosis como fuente para el estudio de la lucha antituberculosa durante la Segunda República. Prensa y Periodismo Especializado. 2012;5:167–78.
98. Paneque E, Rojas L, Pérez M. La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. Rev haban cienc méd. 2018;17(3):353–63.
99. Amargós P. The influence of health in new urbanism of Barcelona during the Second Republic. [TFE]. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya. Escola Tècnica Superior d'Arquitectura de Barcelona. Barcelona; 2020. 41 p. disponible en <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/330345/TFE-AMARGOS-PAULA.pdf>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
100. Declaración de Alma-Ata. URSS, 1978. Disponible en http://www.paho.org/spanish/dd/pin/alma-ata_declaracion.htm. Consultado el 19.08.2024.
101. Cabrera PL, Pría M del C, Perdomo I, Ramis R. Aproximación teórica a las desigualdades sociales en la tuberculosis como problema de salud. Revista Cubana de Salud Pública. 2015;41(3): 532-46.

102. Villar Aguirre M. Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. *Acta Med Per.* 2011;28(4):237–41.
103. Lalonde M. Government of Canada. A new perspective on the health of Canadians. A working document. Ottawa; 1974. Disponible en <https://nccdh.ca/resources/entry/new-perspective-on-the-health-of-canadians>. Consultado: 20 de julio de 2024.
104. The Black Report 1980. Disponible en <https://www.sochealth.co.uk/national-health-service/public-health-and-wellbeing/poverty-and-inequality/the-black-report-1980>. Consultado el 01.01.2023. Consultado: 1 de enero de 2023.
105. Organización Mundial de la Salud. Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud. Ginebra; 2007. Disponible en <https://iris.who.int/handle/10665/44084>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
106. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comisión para reducir las desigualdades sociales en salud en España. Avanzando hacia la equidad. Propuestas de políticas e intervenciones para reducir las desigualdades sociales en salud en España. Madrid; 2015. Disponible en <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/promoSaludEquidad/equidadYDesigualdad/estrategia/home.htm>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
107. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.* 2009;68(12):2240–6. DOI:10.1016/j.socscimed.2009.03.041.
108. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: Prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(5):481–91. DOI:10.1055/s-0028-1085700.
109. Ruiz Álvarez M, Aginagalde Llorente AH, Del Llano Señarís JE. Los determinantes sociales de la salud en España (2010-2021): una revisión exploratoria de la literatura]. *Rev Esp Salud Publica.* 2022;96:e202205041.
110. United Nations. Resolution A/RES/73/3 adopted by the United Nations General Assembly on 10 October 2018 following approval by the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis on 26 September 2018. United Nations. New York; 2018. Disponible en [https://www.who.int/publications/m/item/political-declaration-of-the-un-](https://www.who.int/publications/m/item/political-declaration-of-the-un)

- [general-assembly-high-level-meeting-on-the-fight-against-tuberculosis](#). Consultado: 20 de agosto de 2024.
111. Millet JP, Orcau A, López-Muley C, Molero J, Artigas A, Avellanés I, et al. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2021. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2021. Disponible en <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2024/04/ASPB-Tuberculosis-Barcelona-2021-cast.pdf>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
112. López Espinilla M, Martínez Alguacil H, Pequeño Saco S, Siscart Torres E. La tuberculosis a Catalunya l'any 2021. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Barcelona; 2023. Disponible en https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/10631/tuberculosis_catalunya_2021_preliminar.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Consultado: 20 de agosto de 2024.
113. Bermejo M, Clavera I, Michel de la Rosa F, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar. 2007;30 (Supl. 2):7-19.
114. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. Lancet. 2015;385(9979):1799–801. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60570-0.
115. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2022-2020-data>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
116. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 – 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2023. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2023-2021-data>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
117. Orcau A, Millet JP, de Andrés A, Avellanés I, Clos R, Cunillé M, et al. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2018. Barcelona: Agencia de Salut Pública de Barcelona; 2022.

<https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2020/10/tuberculosis-barcelona-2018.pdf>.

Consultado: 20 de agosto de 2024.

118. Mendioroz J, Pequeño S, López M, Martínez H, Sicart E. La tuberculosis a Catalunya l'any 2020. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Barcelona; 2022. Disponible en <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/8897?show=full&locale-attribute=es>.

Consultado: 20 de agosto de 2024.

119. Millet JP, Orcau A, López-Muley C, Molero J, Artigas A, Avellanés I, et al. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2019. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2023. Disponible en <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2024/02/tuberculosis-barcelona-2019-260224.pdf>. Consultado: 20 de agosto de 2024.

120. Calmette A. Preventive Vaccination Against Tuberculosis with BCG. *Proc R Soc Med*. 1931;24(11):1481–90.

121. Dockrell HM, Smith SG. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? *Front Immunol*. 2017;8:1134. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01134.

122. Yuan X, Teng X, Jing Y, Ma J, Tian M, Yu Q, et al. A live attenuated BCG vaccine overexpressing multistage antigens Ag85B and HspX provides superior protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(24):10587–95. DOI: 10.1007/s00253-015-6962-x.

123. Bouzeyen R, Javid B. Therapeutic Vaccines for Tuberculosis: An Overview. *Front Immunol*. 2022;13:878471. DOI: 10.3389/fimmu.2022.878471.

124. Zhu B, Dockrell HM, Ottenhoff THM, Evans TG, Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. *Respirology*. 2018;23(4):359–368. DOI: 10.1111/resp.13245.

125. Qu M, Zhou X, Li H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(12):5284–95. DOI: 10.1080/21645515.2021.2007711.

126. Cho T, Khatchadourian C, Nguyen H, Dara Y, Jung S, Venketaraman V. A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(8):2454–70. DOI: 10.1080/21645515.2021.1885280.

127. Muñoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation*. 2016;100(9):1840–52. DOI: 10.1097/TP0000000000001224.
128. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185–206. DOI: 10.1183/09031936.00028510.
129. Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Abdallah TB, Kheder A, Toegel F. Mycobacterium tuberculosis Infection following Kidney Transplantation. *Biomed Res Int*. 2013;2013:347103. DOI: 10.1155/2013/347103.
130. Krishnamoorthy S, Kumaresan N, Zumla A. Latent tuberculosis infection and renal transplantation - Diagnosis and management. *Int J Infect Dis*. 2019;80S:S73-S76. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.01.049.
131. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76. DOI: 10.1183/13993003.01245-2015.
132. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Is Mycobacterium tuberculosis infection life long? *BMJ*. 2019;367:l5770. DOI: 10.1136/bmj.l5770.
133. Emery JC, Richards AS, Dale KD, McQuaid CF, White RG, Denholm JT, et al. Self-clearance of Mycobacterium tuberculosis infection: Implications for lifetime risk and population at-risk of tuberculosis disease. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2021;288(1943):20201635. DOI: 10.1098/rspb.2020.1635.
134. Medrano JM, Maiello P, Rutledge T, Tomko J, Rodgers MA, Fillmore D, et al. Characterizing the Spectrum of Latent Mycobacterium tuberculosis in the Cynomolgus Macaque Model: Clinical, Immunologic, and Imaging Features of Evolution. *J Infect Dis*. 2023;227(4):592–601. DOI: 10.1093/infdis/jiac504.
135. Alebouyeh S, Weinrick B, Achkar JM, García MJ, Prados-Rosales R. Feasibility of novel approaches to detect viable Mycobacterium tuberculosis within the spectrum of the tuberculosis disease. *Front Med*. 2022;9:965359. DOI: 10.3389/fmed.2022.965359.

136. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, et al. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe* 2021;17(3):210079. DOI: 10.1183/20734735.0079-2021.
137. Lin PL, Flynn JL. The End of the Binary Era: Revisiting the Spectrum of Tuberculosis. *J Immunol*. 2018;201(9):2541-8. DOI: 10.4049/jimmunol.1800993.
138. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis*. 2022;124(Suppl 1):S12-S19. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.047.
139. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076. DOI: 10.1038/nrdp.2016.76.
140. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Invest*. 2021;131(3):e136222. DOI: 10.1172/JCI136222.
141. Kondratieva T, Azhikina T, Nikonenko B, Kaprelyants A, Apt A. Latent tuberculosis infection: what we know about its genetic control? *Tuberculosis (Edinb)*. 2014;94(5):462-8. DOI: 10.1016/j.tube.2014.06.009.
142. Mwaba P, Chakaya JM, Petersen E, Wejse C, Zumla A, Kapata N. Advancing new diagnostic tests for latent tuberculosis infection due to multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* — End of the road? *Int J Infect Dis*. 2020;92S:S69-S71. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.011.
143. Glardon D, Erard V. *Mycobacterium tuberculosis* infection: signification, role and performance of measure of cell-mediated immune response. *Rev Med Suisse*. 2014;10(425):816-9.
144. Godoy P. Guidelines on controlling latent tuberculosis infection to support tuberculosis elimination. *Rev Esp Sanid Penit*. 2021;23(1):29-38.
145. Direcció de Cures – Institut Català de la Salut. Procediment de la prova de la tuberculina. Versió 2. 2023. 1-10. Consultado 30 mayo 2024. Disponible en: <https://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/procediments->

- [infermeria/tuberculina/Procediment-prova-tuberculina.pdf](#). Consultado: 20 de agosto de 2024.
146. Santin M, García-García JM, Domínguez J; Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(5):303.e1-13. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.11.022.
147. Diel R, Ernst M, Döscher G, Visuri-Karbe L, Greinert U, Niemann S, et al. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection with a blood test. *Eur Respir J*. 2006;28(1):16–23. DOI: 10.1183/09031936.06.00107005.
148. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804-9. DOI: 10.1136/thorax.57.9.804.
149. Latorre I, De Souza-Galvão M, Ruiz-Manzano J, Lacoma A, Prat C, Altet N, et al. Evaluating the non-tuberculous mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J*. 2010;35(2):338–42. DOI: 10.1183/09031936.00196608.
150. Domínguez J, Latorre I, Santin M. Diagnóstico y abordaje terapéutico de la infección tuberculosa latente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(5):302–11. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.11.014.
151. Lee SW, Oh DK, Lee SH, Kang HY, Lee CT, Yim JJ. Time interval to conversion of interferon- γ release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1447–52. DOI: 10.1183/09031936.00089510.
152. Tuberculin anergy. *Br Med J*. 1970;4(5735):573.
153. World Health Organization. Use of Interferon- γ Release Assays (IGRAs) in tuberculosis control in low- and middle-income settings. Geneva; 2011. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241502672>. Consultado: 19 de agosto de 2024.

154. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177–84. DOI: 10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241.
155. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):88–99. DOI: 10.1183/09031936.00115110.
156. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: A meta-analysis. *Chest.* 2012;142(1):63–75. DOI: 10.1378/chest.11-3157.
157. Muñoz L, Santin M. Interferon- γ release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: An evidence-based review. *J Infect.* 2013;66(4):381–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.12.005.
158. Muñoz L, Gonzalez L, Soldevila L, Dorca J, Alcaide F, Santin M. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for contact screening in BCG-vaccinated adults: A longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2017;12(8):1–10. DOI: 10.5061/dryad.dd7h4.
159. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, Ruíz-Serrano MJ, Gijón P, Bermúdez E, 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;66(3):396–403. DOI: 10.1093/cid/cix745.
160. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva; 2020. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>. Consultado: 19 de agosto de 2024.
161. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra; 2014. Disponible en <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241548908>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
162. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE public health guidance. Identifying and managing tuberculosis among hard-to-reach groups. UK; 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/evidence/appendix-n-ph37-80851860866>. Consultado: 20 de agosto de 2024.

163. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S VJ. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD000171. DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3.
164. Quirós S, de la Rosa D, Uranga A, Madero R, Amaro R, Bruguera N, et al. ¿Cómo realizamos el cribado de infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a terapias biológicas en España? Una encuesta multidisciplinar. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(10):510–7. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.04.004.
165. British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee; Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniewski F, Khoo S, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax.* 2010;65(6):559–70. DOI: 10.1136/thx.2009.133173.
166. Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology.* 2018;23(10):893-900. DOI: 10.1111/resp.13346.
167. Munoz L, Casas S, Juanola X, Bordas X, Martinez C, Santin M. Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: A 10-year longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(3):349–56. DOI: 10.1093/cid/ciu796.
168. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1766–72. DOI: 10.1002/art.21043.
169. Rustage K, Lobe J, Hayward SE, Kristensen KL, Margineanu I, Stienstra Y, et al. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12):1701–12. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00052-9.
170. Barrabeig I, Clotet L, Godoy P, Mercè R, Orcau A, Parrón I, et al. Recomanacions per a la realització d'estudis de contactes de malalts amb tuberculosi a Catalunya. Secretaria de Salut Pública. Departament de Salut. Barcelona; 2016. Disponible en <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/3371>. Consultado: 20 de Agosto de 2024.

171. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(6):419–28. DOI: 10.7326/M14-1019.
172. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. Vol. 69. Geneva; 2014. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548748>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
173. Working group of the Clinical Practice Guideline. Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis in the Spanish National. Madrid; 2010. Disponible en https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl_en.pdf. Consultado: 20 de agosto de 2024.
174. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva; 2015. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
175. Becerra MC, Huang CC, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant Mycobacterium tuberculosis: Prospective cohort study. *BMJ.* 2019;367: l5894. DOI: 10.1136/bmj.l5894.
176. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1670–7. DOI: 10.1093/cid/cix208.
177. World Health Organization .WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva; 2020. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
178. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):487-97. DOI: 10.1056/NEJMra050100.
179. López-Romero LA, Romero-Guevara SL, Parra DI, Rojas-Sánchez LZ. Adherencia Al Tratamiento: Concepto Y Medición. *Hacia promoc. salud.* 2016;21(1):117-37. DOI: 10.17151/hpsal.2016.21.1.10.

180. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino I. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm.* 2018;59(3):163–72.
181. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra; 2004. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/41182>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
182. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med.* 2018;15(7):e1002595. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002595.
183. Chimeh RA, Gafar F, Pradipta IS, Akkereman OW, Hak E, Alffenaar J-WC, et al. Clinical and economic impact of medication non-adherence in drug-susceptible tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):811–19. DOI: 10.5588/ijtld.19.0754.
184. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(11):1235–54.
185. Liu Q, Abba K, Alejandria MM, Sinclair D, Balanag VM, Lansang MAD. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):CD006594. DOI: 10.1002/14651858.CD006594.pub3.
186. M'Imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(5):CD006591. DOI: 10.1002/14651858.CD006591.
187. Zago PTN, Maffaccioli R, Mattioni FC, Dalla-Nora CR, Rocha CMF. Nursing actions promoting adherence to tuberculosis treatment: scoping review. *Rev Esc Enferm USP.* 2021;55:e20200300. DOI: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2020-0300.
188. Ambrona de Marcos V, Bach Foradada P, Alsedà Graells M, Duque Jiménez T, Delgado Roche E, Aguilar Ariza R, et al. Cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de contactos de enfermos de tuberculosis. *Rev. Esp Salud Publica.* 2018;92:e201808057.
189. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and

- treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(11):1269-1278. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
190. Bastos ML, Melnychuk L, Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. The latent tuberculosis cascade-of-care among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003703. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003703.
191. Hirsch-Moverman Y, Shrestha-Kuwahara R, Bethel J, Blumberg HM, Venkatappa TK, Horsburgh CR, et al. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(1):31-8. DOI: 10.5588/ijtld.14.0373.
192. Liu Y, Birch S, Newbold KB, Essue BM. Barriers to treatment adherence for individuals with latent tuberculosis infection: A systematic search and narrative synthesis of the literature. *Int J Health Plann Manage.* 2018;33(2):e416–433. DOI: 10.1002/hpm.2495.
193. Manful A, Waller L, Katz B, Cummins J, Warkentin J, Reagon B, et al. Gaps in the care cascade for screening and treatment of refugees with tuberculosis infection in Middle Tennessee: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):592. DOI: 10.1186/s12879-020-05311-0.
194. Nederby Öhd J, Hergens MP, Luksha Y, Buxbaum C, Shedrawy J, Jonsson J, et al. Evaluation of the latent tuberculosis screening and treatment strategy for asylum seekers in Stockholm, Sweden 2015-2018: a record linkage study of the care cascade. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2002255. DOI: 10.1183/13993003.02255-2020.
195. Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(9):1044-52. DOI: 10.1164/rccm.201406-1159OC.
196. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(6):701–7.
197. Valencia S, León M, Losada I, Sequera VG, Fernández Quevedo M, García-Basteiro AL. How do we measure adherence to anti-tuberculosis treatment? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(2):157-65. DOI: 10.1080/14787210.2017.1264270.

198. Wells C, Severn M. Incentives and Support Programs to Improve Adherence to Tuberculosis Treatment. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021. Disponible en <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/rc1318/rc1318>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
199. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387-99. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
200. Hamilton EJ, Jessamine AG, Eidus L. Specificity of the isoniazid drop test for control of domiciliary treatment of tuberculosis. *Can Med Assoc J*. 1964;90(11):695-7.
201. Schraufnagel DE, Stoner R, Whiting E, Snukst-Torbeck G, Werhane MJ. Testing for isoniazid. An evaluation of the Arkansas Method. *Chest*. 1990;98(2):314-6. DOI: 10.1378/chest.98.2.314.
202. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
203. Adane AA, Alene KA, Koye DN, Zeleke BM. Non-adherence to anti-tuberculosis treatment and determinant factors among patients with tuberculosis in northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2013; 8(11):e78791. DOI: 10.1371/journal.pone.0078791.
204. Codecasa LR, Murgia N, Ferrarese M, Delmastro M, Repossì AC, Casali L, et al. Isoniazid preventive treatment: Predictors of adverse events and treatment completion. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(7):903-8. DOI: 10.5588/ijtld.12.0677.
205. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15(4):603-22. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01751.x.
206. Viana PVS, Redner P, Ramos JP. Factors associated with loss to follow-up and death in cases of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) treated at a reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018; 34(5):e00048217. DOI: 10.1590/0102-311X00048217.
207. Fang XH, Shen HH, Hu WQ, Xu QQ, Jun L, Zhang ZP, et al. Prevalence of and factors influencing anti-tuberculosis treatment non-adherence among patients with pulmonary

- tuberculosis: A cross-sectional study in Anhui Province, Eastern China. *Med Sci Monit.* 2019;25:1928-35. DOI: 10.12659/MSM.913510.
208. Zegeye A, Dessie G, Wagnew F, Gebrie A, Islam SMS, Tesfaye B, et al. Prevalence and determinants of anti-tuberculosis treatment non-adherence in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14(1):e0210422. DOI: 10.1371/journal.pone.0210422.
209. Di Gennaro F, Pizzol D, Cebola B, Stubbs B, Monno L, Saracino A, et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis (Edinb).* 2017;103:44–51. DOI: 10.1016/j.tube.2017.002.
210. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: The role of socio-economic and cultural factors. *Tuber Lung Dis.* 1996;77(5):391–400. DOI: 10.1016/s0962-8479(96)90110-0.
211. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 2):S221-47. DOI: 10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600.
212. Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016;16:257. DOI: 10.1186/s12879-016-1549-4.
213. Aguiar RM de, Silva Vieira MAM de, Almeida IN de, Paula Ramalho DM, Ruffino-Netto A, Carvalho ACC, et al. Factors associated with non-completion of latent tuberculosis infection treatment in Rio de Janeiro, Brazil: A non-matched case control study. *Pulmonology.* 2022;28(5):350–7. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.004.
214. Huang H, Yuan G, Du Y, Cai X, Liu J, Hu C, et al. Effects of preventive therapy for latent tuberculosis infection and factors associated with treatment abandonment: A cross-sectional study. *J Thorac Dis.* 2018;10(7):4377–86. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.138.
215. Leddy AM, Jaganath D, Triasih R, Wobudeya E, Bellotti de Oliveira MC, Sheremeta Y, et al. Social Determinants of Adherence to Treatment for Tuberculosis Infection and Disease Among Children, Adolescents, and Young Adults: A Narrative Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(Suppl 3):S79-S84. DOI: 10.1093/jpids/piac058.

216. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016;16:204. DOI: 10.1186/s12879-016-1550-y.
217. Casals M, Rodrigo T, Camprubí E, Orcau À, Caylà JA. Tuberculosis e inmigración en España. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública.* 2014;88(6):803–9. DOI: 10.4321/S1135-57272014000600011
218. Souza EP de, Barbosa ECD souza, Rodrigues ILA, Nogueira LMV. Prevenção e controle da tuberculose: revisão integrativa da literatura. *Rev Cuid.* 2015;6(2):1094-102. DOI: 10.15649/cuidarte.v6i2.17
219. Wilson L, Moran L, Zarate R, Warren N, Ventura CAA, Tamí-Maury I, et al. Qualitative description of global health nursing competencies by nursing faculty in Africa and the Americas. *Rev. Latino-Am Enfermagem.* 2016;24:e2697. DOI: 10.1590/1518-8345.0772.2697.
220. Van De Berg S, Jansen-Aaldring N, De Vries G, Van Den Hof S. Patient support for tuberculosis patients in low-incidence countries: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(10): e0205433. DOI: 10.1371/journal.pone.0205433.
221. Mohr E, Hughes J, Snyman L, Beko B, Harmans X, Caldwell J, et al. Patient support interventions to improve adherence to drug-resistant tuberculosis treatment: A counselling toolkit. *S Afr Med J.* 2015;105(8):631-4. DOI: 10.7196/samj.10093.
222. Müller AM, Osório CS, Silva DR, Sbruzzi G, de Tarso P, Dalcin R. Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(7):731-40. DOI: 10.5588/ijtld.17.0596.
223. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD007952. DOI: 10.1002/14651858.CD007952.pub3.
224. Salem BE, Klansek E, Morisky DE, Shin SS, Yadav K, Chang AH, et al. Acceptability and feasibility of a nurse-led, community health worker partnered latent tuberculosis medication adherence model for homeless adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(22):8342. DOI: 10.3390/ijerph17228342.

225. Zuñiga JA. Medication adherence in Hispanics to latent tuberculosis treatment: A literature review. *J Immigr Minor Health*. 2012;14(1):23–9. DOI: 10.1007/s10903-010-9393-x.
226. Guix-Comellas EM, Rozas-Quesada L, Velasco-Arnaiz E, Ferrés-Canals A, Estrada-Masllorens JM, Force-Sanmartín E, et al. Impact of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: A nonrandomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2018;74(8):1819–30. DOI: 10.1111/jan.13692.
227. Shiratani KN. Psychological changes and associated factors among patients with tuberculosis who received directly observed treatment short-course in metropolitan areas of Japan: Quantitative and qualitative perspectives. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1642. DOI: 10.1186/s12889-019-8001-9.
228. Simkins J, Abbo LM, Camargo JF, Rosa R, Morris MI. Twelve-Week Rifapentine Plus Isoniazid Versus 9-Month Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis in Renal Transplant Candidates. *Transplantation* 2017;101(6):1468-1472. DOI: 10.1097/TP.0000000000001329.
229. Garfein RS, Doshi RP. Synchronous and asynchronous video observed therapy (VOT) for tuberculosis treatment adherence monitoring and support. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019;17:100098. DOI: 10.1016/j.jctube.2019.100098.
230. Lippincott CK, Perry A, Munk E, Maltas G, Shah M. Tuberculosis treatment adherence in the era of COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):800. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1777276/v1.
231. Ridho A, Alfian SD, van Boven JFM, Levita J, Yalcin EA, Le L, et al. Digital Health Technologies to Improve Medication Adherence and Treatment Outcomes in Patients With Tuberculosis: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Med Internet Res*. 2022;24(2):e33062. DOI: 10.2196/33062.
232. Souza KMJ, Sá LD, Palha PF, nogueira JA, Villa TCS, Figueiredo DA. Tuberculosis treatment drop out and relations of bonding to the family health team. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44(4):904–10. DOI: 10.1590/s0080-62342010000400007.
233. Crepaldi NY, de Lima IB, Vicentine FB, Rodrigues LML, Sanches TLM, Ruffino-Netto A, et al. Towards a Clinical Trial Protocol to Evaluate Health Information Systems: Evaluation of a Computerized System for Monitoring Tuberculosis from a Patient Perspective in Brazil. *J Med Syst*. 2018;42(6):113. DOI: 10.1007/s10916-018-0968-8.

234. Makhado L, Davhana-Maselesele M, Farley JE. Barriers to tuberculosis and human immunodeficiency virus treatment guidelines adherence among nurses initiating and managing anti-retroviral therapy in KwaZulu-Natal and North West provinces. *Curationis*. 2018;41(1):e1-e8. DOI: 10.4102/curationis.v41i1.1808.
235. Guix Comellas EM, Rozas Quesada L, Morín Fraile V, Estrada Masllorens JM, Galimany Masclans J, Sancho R, et al. Educational measure for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2017;237:705 –9. DOI: 10.1016/j.sbspro.2017.02.047.
236. Charyeva Z, Curtis S, Mullen S, Senik T, Zaliznyak O. What works best for ensuring treatment adherence. Lessons from a social support program for people treated for tuberculosis in Ukraine. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221688. DOI: 10.1371/journal.pone.0221688
237. Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home Videophones Improve Direct Observation in Tuberculosis Treatment: A Mixed Methods Evaluation. *PLoS One*. 2012;7(11):e50155. DOI: 10.1371/journal.pone.0050155.
238. Guix-Comellas EM, Rozas L, Velasco-Arnaiz E, Morín-Fraile V, Force-Sanmartín E, Noguera-Julian A. Adherence to Antituberculosis Drugs in Children and Adolescents in A Low-Endemic Setting: A Retrospective Series. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(6):616-8. DOI: 10.1097/INF.0000000000001508.
239. Peres MAA, Aperibense PGG, Dios-Aguado MM, Gómez-Cantarino S, Queirós PJP. El modelo teórico enfermero de Florence Nightingale: una transmisión de conocimientos. *Rev Gaúcha Enferm*. 2021;42(spe):e20200228. DOI: 10.1590/1983-1447.2021.20200228
240. Dumitrascu DI, David L, Dumitrascu DL, Rogozea L. Florence Nightingale bicentennial: 1820-2020. Her contributions to health care improvement. *Med Pharm Reports*. 2020;93(4):428–30. DOI: 10.15386/mpr-1799.
241. Consejo Internacional de Enfermeras. Directrices de enfermería de práctica avanzada. Ginebra; 2020. Disponible en <https://www.icn.ch/es/recursos/publicaciones-e-informes/directrices-de-enfermeria-de-practica-avanzada-2020>. Consultado: 20 de agosto 2024.
242. Hanson CM, Hamric AB. Reflections on the continuing evolution of advanced practice nursing. *Nurs Outlook*. 2003;51(5):203–11. DOI: 10.1016/s0029-6554(03)00158-1.

243. Gómez Cantarino, S, Gutiérrez de la Cruz, S, Espina Jerez, B, de Dios Aguado, M. M, Pina Queirós, P. J, Alves Rodrigues, M. Desarrollo formativo de la enfermería española y sus especialidades: desde los albores del s. XX hasta la actualidad. *Cultura de los Cuidados*. 2018; 22(52). Disponible en <http://dx.doi.org/10.14198/cuid.2018.52.05>.
244. González Iglesias ME, Amezcua M, Siles González J. El título de enfermera en España a través del análisis documental: el caso de las Siervas de María, Ministras de los Enfermos. *Temperamentvm*. 2010;6(12):t1210.
245. Valls Molins R. La formación de enfermeras en las primeras escuelas Oficiales de Cataluña. *Temperamentvm*. 2007;3(6):t1707.
246. Sellán MC. La profesión va por dentro. Elementos para una historia de la Enfermería Española contemporánea. Madrid: Fundación para el Desarrollo de la Enfermería-FUDEN; 2009. 280 p.
247. Almansa Martínez P. La formación enfermera desde la Sección Femenina. *Enfermería Global*. 2005;4(2):1–11. DOI: 10.6018/eglobal.4.2.484
248. Ministerio de Educación Nacional. Decreto de 4 de diciembre de 1953 por el que se unifican los estudios de las profesiones de Auxiliares Sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*.1953;(363):7723–4.
249. García Martínez AC, García Martínez MJ. La historia de la enfermería: origen y desarrollo de una línea de investigación en España (1989-2014). *EREBEA Rev Humanidades y Ciencias Soc*. 2014(4):7–41. DOI: 10.33776/erebea.v0i4.2496
250. De Witt K. Specialties in Nursing. *Am J Nurs*. 1900;1(1):14–7. DOI:10.2307/3401647.
251. Reiter F. The nurse-clinician. *Am J Nurs*. 1966;66(2):274–80.
252. Sheer B, Wong FK. The development of advanced nursing practice globally. *J Nurs Scholarsh*. 2008;40(3):204-11. DOI: 10.1111/j.1547-5069.2008.00242.x.
253. Fulton JS. Evolution of the Clinical Nurse Specialist Role and Practice in the United States. In: Fulton JS, Goudreau KA, Swartzell KL. *Foundations of Clinical Nurse Specialist Practice*. 3rd edition. New York: Springer Publishing Company; 2021. 1-19.
254. Gómez Robles J, Domingo Pozo M. Historia de la enfermería de salud pública en España. *Cultura de los Cuidados*. 1999(5):20–8. DOI:10.14198/CUID.1999.5.04.

255. Mcgee P, Castledine G. Advanced nursing practice in the United Kingdom. *Nurse Pract.* 2000;25(3):79-80.
256. Leary A, Crouch H, Lezard A, Rawcliffe C, Boden L, Richardson A. Dimensions of clinical nurse specialist work in the UK. *Nurs Stand.* 2008;23(15-17):40–4. DOI: 10.7748/ns2008.12.23.15.40.c6737.
257. Fulton JS, Holly VW. *Clinical Nurse Specialist Role and Practice. An International perspective.* Paris: Springer; 2021.
258. Jokiniemi K, Meretoja R, Kotila J. Clinical Nurse Specialist Role and Practice in Finland. In: Fulton JS, Goudreau KA, Swartzell KL. *Foundations of Clinical Nurse Specialist Practice.* 3rd edition. New York: Springer Publishing Company; 2021-125-134.
259. Bernabeu Mestre J, Gascón Pérez E. *Historia de la Enfermería de Salud Pública en España (1860-1977).* Murcia: Publicaciones de la Universidad de Alicante; 1999. 162 p.
260. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. BOE-A-2003-21340. 2003. Disponible en <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-21340>. Consultado: 20 agosto de 2024.
261. Consejo General de colegios Oficiales de Enfermería de España. Asociación Nacional de Directivos de Enfermería. Instituto Español de Investigación Enfermera. Marco de competencias de enfermeras y enfermeros gestores y líderes en cuidados de salud. 1a. edición. 2023. Disponible en <https://www.consejogeneralenfermeria.org/profesion/competencias-enfermeras/send/70-competencias-enfermeras/2565-marco-de-competencias-de-enfermeras-y-enfermeros-gestores-y-lideres-en-cuidado-de-la-salud-2-edicion>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
262. Vara Ortiz MÁ, Fabrellas Padrés N. Análisis de concepto: gestión enfermera de la demanda. *Aten Primaria.* 2019;51(4):230-5. DOI: 10.1016/j.aprim.2017.10.011.
263. San Martín-Rodríguez L, Soto-Ruiz N, Escalada-Hernández P. Formación de las enfermeras de práctica avanzada: perspectiva internacional. *Enferm Clin.* 2019;29(2):125–30. DOI: 10.1016/j.enfcli.2018.08.004.
264. Varela J. Enfermeras de práctica avanzada: es momento de apostar fuerte. *Avances en Gestión Clínica: Varela J;2015.* Disponible en:

- <https://gestionclinicavarela.blogspot.com/2015/01/enfermeras-de-practica-avanzadas.html>. Consultado: 23 de julio de 2024.
265. Delamaire M, Lafortune G. "Nurses in Advanced Roles: A Description and Evaluation of Experiences in 12 Developed Countries", OECD Health Working Papers, No. 54. Paris: OECD Publishing; 2010. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/5kmbrcfms5g7-en>. Consultado: 20 de agosto de 2024.
266. Ryder M, Jacob E, Hendricks J. An integrative review to identify evidence of nurse practitioner-led changes to health-care delivery and the outcomes of such changes. *Int J Nurs Pract*. 2020;26(6):e12901. DOI: 10.1111/ijn.12901.
267. Gysin S, Sottas B, Odermatt M, Essig S. Advanced practice nurses' and general practitioners' first experiences with introducing the advanced practice nurse role to Swiss primary care: A qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):163. DOI: 10.1186/s12875-019-1055-z.
268. Galiana-Camacho T, Gómez-Salgado J, García-Iglesias JJ, Fernández-García D. Enfermería de práctica avanzada en la atención urgente, una propuesta de cambio: revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. 2018;92:e201809065.
269. Laurant M, van der Biezen M, Wijers N, Watananirun K, Kontopantelis E, van Vught A. Nurses as substitutes for doctors in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD001271. DOI: 10.1002/14651858.CD001271.pub3.
270. Horrocks S, Anderson E, Salisbury C. Systematic review of whether nurse practitioners working in primary care can provide equivalent care to doctors. *BMJ*. 2002;324(7341):819–23. DOI: 10.1136/bmj.324.7341.819.
271. Brown VM. Gestión de pacientes con hipertensión en consultas dirigidas por enfermeras. *Nursing*. (Ed española). 2017;34(6):12–4. DOI: 10.1016/J.NURSI.2017.11.005
272. Goodman C, Morales Asensio JM, de la Torre-Aboki J. La contribución de la enfermera de Práctica Avanzada como respuesta a las necesidades cambiantes de salud de la población. *Metas Enferm* 2013; 16(9):20–5.
273. Comellas Oliva M. La construcción de la práctica avanzada en enfermería en el contexto sanitario catalán. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2015. 341p. disponible en <http://hdl.handle.net/10803/380905>. Consultado: 20 de agosto de 2024.

274. All-Party Parliamentary Group (APPG) on Global Health. "Triple Impact - how developing nursing will improve health, promote gender equality and support economic growth. London. 2016. Disponible en: <http://www.appg.globalhealth.org.uk>. Consultado: 15 de abril de 2024.
275. Holloway A, Thomson A, Stilwell B, Finch H, Irwin K, Crisp N. Agents of Change: the story of the Nursing Now Campaign. Nursing Now/Burdett Trust for Nursing, 2021.
276. FAO. 2019. El apoyo de la FAO para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible en América del Sur – Panorama. Santiago de Chile. 72 pp. Disponible en <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/56af381e-d4be-49a4-bff8-b9a7e4978a32/content>. Consultado: 15 de abril de 2024.
277. Alonso OA. La especialidad en enfermería familiar y comunitaria. volver a empezar. Revista de Seapa 2013;XI: 27-30.
278. Moreno Pimentel AG, Historia de la Enfermería del Trabajo en el S.XIX y 1a mitad del S.XX. Enfermería del Trabajo 2014;4(1):14-19.
279. Musayón Oblitas FY, Lonchairich N, Salazar ME, Leal David HM, Silva I, Velásquez D. El rol de la enfermería en el control de la Tuberculosis : una discusión desde la perspectiva de la equidad. Rev Latino-am Enferm. 2010;18(1):130-8. DOI: 10.1590/s0104-11692010000100020.
280. Htay M, Whitehead D. The effectiveness of the role of advanced nurse practitioners compared to physician-led or usual care: A systematic review. Int J Nurs Stud Adv. 2021;3:100034. DOI: 10.1016/j.ijnsa.2021.100034.
281. Mármol-López MI, Miguel Montoya I, Montejano Lozoya R, Escribano Pérez A, Gea-Caballero V, Ruiz Hontangas A. Impacto de las intervenciones enfermeras en la atención a la cronicidad en España. Revisión sistemática. Rev Esp Salud Publica. 2018;92:e201806032.
282. Woo BFY, Lee JXY, Tam WWS. The impact of the advanced practice nursing role on quality of care, clinical outcomes, patient satisfaction, and cost in the emergency and critical care settings: A systematic review. Hum Resour Health. 2017;15(1):63. DOI: 10.1186/s12960-017-0237-9.

283. Araújo NCN, Cruz CMS, Arriaga MB, Cubillos-Angulo JM, Rocha MS, Silveira-Mattos PS, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis cascade of care in Brazil: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2020;93:277–83. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.015.
284. Alsdurf H, Menzies D. Identifying gaps in the quality of latent tuberculosis infection care. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2020;18:100142. DOI: 10.1016/j.jctube.2020.100142.
285. Dobler CC, Bosnic-Anticevich S, Armour CL. Physicians' perspectives on communication and decision making in clinical encounters for treatment of latent tuberculosis infection. *ERJ Open Res.* 2018;4(1):00146-2017. DOI: 10.1183/23120541.00146-2017.
286. Gao J, Berry NS, Taylor D, Venners SA, Cook VJ, Mayhew M. Knowledge and Perceptions of Latent Tuberculosis Infection among Chinese Immigrants in a Canadian Urban Centre. *Int J Family Med.* 2015;2015(1):546042. DOI: 10.1155/2015/546042.
287. Levesque JF, Dongier P, Brassard P, Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(6):711–7.
288. Marks SM, Taylor Z, L QN, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of Contact Investigations of Infectious Tuberculosis Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;162(6):2033–8. DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.2004022.
289. Lashley M. A targeted testing program for tuberculosis control and prevention among Baltimore City's homeless population. *Public Health Nurs.* 2007;24(1):34–9. DOI: 10.1111/j.1525-1446.2006.00605.x.
290. Brassard P, Anderson KK, Schwartzman K, Macdonald ME, Menzies D. Challenges to tuberculin screening and follow-up in an urban aboriginal sample in Montreal, Canada. *J Health Care Poor Underserved.* 2008;19(2):369–79. DOI: 10.1353/hpu.0.0029.
291. Bennett RJ, Brodine S, Waalen J, Moser K, Rodwell TC. Prevalence and treatment of latent tuberculosis infection among newly arrived refugees in san diego county, january 2010-october 2012. *Am J Public Health.* 2014;104(4):e95-e102. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301637.
292. Nolan CM, Roll L, Goldberg S V, Elarth AM. Directly observed isoniazid preventive therapy for released jail inmates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(2):583–6. DOI: 10.1164/ajrccm.155.2.9032198.

293. Gacek P, Sosa L, Lobato MN. Assessment of postarrival tuberculosis examinations among immigrants and refugees screened overseas. *Conn Med*. 2013;77(6):325-30.
294. Loutet MG, Burman M, Jayasekera N, Trathen D, Dart S, Kunst H, et al. National roll-out of latent tuberculosis testing and treatment for new migrants in England: A retrospective evaluation in a high-incidence area. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701226. DOI: 10.1183/13993003.01226-2017.
295. Rustage K, Lobe J, Hayward SE, Kristensen KL, Marginearu I, Stienstra, et al. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(12):1701-12. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00052-9.
296. Chung SJ, Lee H, Koo GW, Min JH, Yeo Y, Park DW, et al. Adherence to nine-month isoniazid for latent tuberculosis infection in healthcare workers: a prospective study in a tertiary hospital. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6462. DOI: 10.1038/s41598-020-63156-8.
297. Gallardo CR, Gea Velázquez de Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ, Rigo Medrano MV, Aranaz Andrés JM. Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa. *Aten Primaria*. 2014;46(1):6–14. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.05.009.
298. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: A retrospective study. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1863–70. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1863.
299. Pina-Gutiérrez JM, Ferrer-Traid A, Arias C, Sala-Farré MR, López-Sanmartín JL. Cumplimiento y efectividad del tratamiento de la infección tuberculosa con isoniazida durante 9 meses en una cohorte de 755 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(5):165–71. DOI: 10.1157/13116320.
300. Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(5):551-9.
301. Ambrona de Marcos V, Bach Foradada P, Alsedà Graells M, Duque Jiménez T, Delgado Roche E, Aguilar Ariza R, et al. Cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en

- una cohorte de contactos de enfermos de tuberculosis. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2018; 92:e201808057.
302. Ylimäki S, Oikarinen A, Kääriäinen M, Pölkki T, Mikkonen K, Holopainen A, et al. Advanced practice nurses' evidence-based healthcare competence and associated factors: A systematic review. *J Clin Nurs.* 2024;33(6):2069–83. DOI: 10.1111/jocn.17075.
303. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Langer M, Davidson P, Rigler S, et al. A Patient Education Program to Improve Adherence Rates with Antituberculosis Drug Regimens. *Health Educ Q.* 1990;17(3):253-67. DOI: 10.1177/109019819001700303.
304. Arguello Perez E, Seo SK, Schneider WJ, Eisenstein C, Brown AE. Management of Latent Tuberculosis Infection among Healthcare Workers: 10-Year Experience at a Single Center. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):2105–11. DOI: 10.1093/cid/cix725.
305. Grijota-Camino MD, Montero N, Luque MJ, Díaz-Jurado M, Sabé N, Pérez-Recio S, et al. Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: A nurse-led program for screening and treatment. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13603. DOI: 10.1111/tid.13603.
306. Rodríguez-Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, Solano-López G, López-Longo FJ, Taxonera C, et al. Prevention and treatment of tuberculosis infection in candidates for biologic therapy: A multidisciplinary consensus statement adapted to the dermatology patient. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109(7):584-601. DOI: 10.1016/j.ad.2018.03.013.
307. Fine S, Vecchio M, Goncalves Monteiro JF, Vecchio E, Mao EJ. Overuse of Tuberculosis Surveillance Testing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Compared to Non-IBD Patients on Biologic Therapy. *Crohn's & Colitis* 360. 2021;3(3):ota026. DOI: 10.1093/crocol/otab026.
308. Cervera C, Aguado JM. *Infectious Complications in Biologic and Targeted Therapies.* Cham: Springer; 2022.
309. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(6):501-12. DOI: 10.1080/14787210.2018.1483238.
310. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of

- targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl 2):S21-S40. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.
311. Ramos S, Nogueira A, Dias A, Gonçalves AF, Gaio AR, Duarte R. Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy. *Acta Reumatol Port.* 2015;40(3):234-40.
312. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2):209–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.023.
313. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J.* 2012;59(7):C4480.
314. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022445. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022445.
315. So H, Yuen CSW, Yip RML. Comparison of a commercial interferon-gamma release assay and tuberculin skin test for the detection of latent tuberculosis infection in Hong Kong arthritis patients who are candidates for biologic agents. *Hong Kong Med J.* 2017;23(3):246-50. DOI: 10.12809/hkmj164880.
316. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):503-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
317. Hodkinson B, van Duuren E, Pettipher C, Kalla AA. South African Rheumatism and Arthritis Association. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013. *S Afr Med J.* 2013;103(8):576-85. DOI: 10.7196/samj.7047.
318. Keith PJ, Wetter DA, Wilson JW, Lehman JS. Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in

- patients with autoimmune bullous dermatoses. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1307–17. DOI: 10.1111/bjd.13355.
319. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, et al. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(1):36–45. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.04.016.
320. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, et al. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(3):194-206. DOI: 10.1016/j.ad.2015.10.005.
321. Australian Rheumatology Association. Screening for Latent Tuberculosis Infection (LTBI) and its management in inflammatory arthritis patients. 2022. Disponible en: www.rheumatology.org.au. Consultado: 10 de junio de 2024.
322. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly Off J Swiss Soc Infect Dis Swiss Soc Intern Med Swiss Soc Pneumol*. 2007;137(43–44):620–2. DOI: 10.4414/smw.2007.11939.
323. Smith CH, Anstey AV., Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):987–1019. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09505.x.
324. Fonseca JE, Lucas H, Canhãõ H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors - March 2008 update. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(2):271-83. DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30235-X.
325. Kavanagh PM, Gilmartin JJ, O'Donnell J, O'Flanagan D. Tumour necrosis factor-alfpha and tuberculosis: guidance from the National TB Advisory Committee. *Ir Med J*. 2008.101(1):6-7.
326. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N; Japan College of Rheumatology. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(6):451–8. DOI: 10.1007/s10165-007-0626-3.

327. Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GKW, Li EKM. Management of rheumatoid arthritis: Consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol*. 2011;30(3):303–12. DOI: 10.1007/s10067-010-1596-y.
328. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005;60(10):800-5. DOI: 10.1136/thx.2005.046797.
329. Lichauco JJ, Tankeh-Torres SA, Navarra SV, Dans LF, for the Task Force for TB Screening Prior to Use of Biologic Agents. Philippine guidelines on the screening for tuberculosis prior to the use of biologic agents. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2006;9:184–92.
330. Gomes CMF, Terreri MT, Moraes-Pinto MI, Pinheiro MM. Performance of 4 methods for screening of latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis under TNF α inhibitors: a 24-month prospective study. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):71. DOI: 10.1186/s42358-021-00226-z.
331. de Medeiros VLS, Santos FCF, Montenegro LML, da Conceição Silva M, de Souza VMO, Lima Neto RGd, et al. TST conversions and systemic interferon-gamma increase after methotrexate introduction in psoriasis patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242098.
332. Megna M, Ferrillo M, Ruggiero A, Cinelli E, Gallo L, Fabbrocini G. QuantiFERON TB-gold conversion rate among psoriasis patients under biologics: a 9-year retrospective study. *Int J Dermatol*. 2021;60(3): 352-7. DOI: 10.1111/ijd.15217.
333. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://repisalud.isciii.es/bitstream/handle/20.500.12105/5345/ProtocolosDeLaRed_2015.pdf. Consultado: 20 de junio de 2024.
334. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 16;54(RR-15):1-47.
335. 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(9):1169-227. DOI: 10.1164/rccm.2508001.

Anexos

8. Anexos

8.1 Publicaciones de la tesis

8.1.1 Estudio Nº 1:

Identifying gaps in the cascade of care for latent TB infection in a low-incidence setting

Grijota-Camino M.D, Pérez-Recio S, Trapero C, Luque M.J, Casellas M,
Sabe-Fernández N, Santin M.

Artículo publicado en:

Int J Tuberc Lung Dis. Abril 2023

Identifying gaps in the cascade of care for latent TB infection in a low-incidence setting

M. D. Grijota-Camino,^{1,2} S. Pérez-Recio,¹ C. Trapero,¹ M. J. Luque,¹ M. Casellas,¹
N. Sabé-Fernández,^{1,3} M. Santin^{1,3}

¹Tuberculosis Unit, Service of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital–Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, ²Department of Fundamental and Medical-Surgical Nursing, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, ³Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

SUMMARY

BACKGROUND: The End TB Strategy calls for the global scale-up of treatment for latent TB infection (LTBI). We aimed to evaluate a nurse-led care programme for LTBI by identifying gaps in the care cascade in a low-incidence TB setting.

METHODS: We included people at risk of TB over a 15-year period. We define three main outcomes in the LTBI care cascade: 1) attendance at the first appointment, 2) completion of the evaluation process, and 3) completion of treatment.

RESULTS: We identified 6,126 individuals (2,369 TB contacts, 1,749 biological therapy candidates, and 2,008 transplant candidates). Overall, 5,938 (96.9%) attended, 5,872/5,938 (98.9%) completed the evaluation and

1,624/1,847 (87.9%) completed treatment. Pre-biological (aOR 2.32, 95% CI 1.54–3.49) and pre-transplant (aOR 1.82, 95% CI 1.20–2.76) candidates were more likely to attend the first appointment, while age was associated with completing the evaluation process (aOR 1.02, 95% CI 1.003–1.04). Female sex (aOR 1.47, 95% CI 1.08–1.99) was associated with completing the treatment.

CONCLUSION: Successful assessment and treatment of LTBI is achievable when delivered as a part of a comprehensive, nurse-led, patient-centred programme in specialist TB clinics.

KEY WORDS: TB preventive treatment; Spain; screening; LTBI; nurse-led programme

TB is the leading cause of death due to a single infectious agent worldwide.¹ It is estimated that one-quarter of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*, mostly as latent TB infection (LTBI).² The WHO's End TB Strategy has made LTBI diagnosis and treatment central to efforts to achieving a 90% global reduction in TB incidence by 2035 and elimination by 2050.³

Groups at higher risk of TB include those with recent exposure to *M. tuberculosis*, latently infected people with debilitating conditions or immunosuppression and migrants from high TB prevalence countries.^{4,5} Increases in life expectancy, chronic medical conditions, modern immunomodulatory drugs and transplantation have increased this pool of people susceptible to LTBI reactivation. Although this has led to the prioritisation of screening and treatment in those at risk, the effectiveness of LTBI treatment ultimately relies on encouraging all eligible people to complete both the diagnostic process and

the subsequent treatment. Factors related to the non-completion of preventive treatment have been extensively addressed, but the impact of losses during the many steps before therapy has received little attention.⁶ It should be noted that two systematic reviews and a retrospective cohort study showed that most dropouts may occur early in the care cascade during the initial testing and medical evaluation.^{7–9}

This study primarily aimed to identify both the gaps in provision and the factors associated with losses and dropouts at each stage of the care cascade, and to assess how changes in diagnosis and treatment strategies over time have affected the programme's performance.

METHODS

Study design, setting, and participants

We conducted a retrospective observational study of people at risk of TB in the specialist TB clinic of a tertiary care teaching hospital for adults in Barcelona, Spain. The study population comprised non-HIV-infected people aged ≥ 18 years, and eligible for

MDG and SPR both contributed equally to this manuscript.

Correspondence to: Miguel Santin, Tuberculosis Unit, Service of Infectious Diseases-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, C/ Feixa Llarga s/n, 08907 Barcelona, Spain. Email: msantin@bellvitgehospital.cat; msantin@ub.edu

Article submitted 14 November 2022. Final version accepted 20 January 2023.

evaluation of TB infection due to recent exposure (contacts), biological therapy (pre-bio) or organ transplantation (pre-transplant) between 1 January 2006 and 31 December 2020.

TB clinic and care programme

A nurse-led and patient-centred care programme delivers all LTBI diagnosis and treatment in TB clinics at the Bellvitge University Hospital, a third-level teaching hospital in Barcelona, Spain. Two full-time nurse specialists and infectious diseases and lung specialists staff the clinic, and work in close collaboration with specialist epidemiology nurses and community health workers of the Epidemiological Surveillance Unit (ESU) of the Catalonian Department of Health. The nurses have expertise in contact mapping and tracing, treatment and prevention. They systematically record patient data in a database as part of their everyday clinical practice.

Medical specialists refer pre-bio and pre-transplant patients, and the TB specialist nurse maps contacts using information provided by the index case and the ESU. At the initial visit, nurses record the medical history, symptoms, and TB risk factors, and assess the bacille Calmette-Guérin vaccination scar. For contact tracing, nurses map and contact people exposed and prioritise them according to the potential infectiousness of the index case, the closeness of exposure, and the vulnerability and susceptibility of the person exposed. Evaluation included a chest X-ray and an immunodiagnostic test, according to the protocol in place at the time (the tuberculin skin test [TST], the QuantiFERON®-TB Gold [QFT; Qiagen, Hilden, Germany], or both).

Individuals with negative tests are discharged once the physician concludes that there is no evidence of LTBI after revising clinical and radiological data. Those with positive tests are referred to the physician for consideration of preventive therapy and exclusion of active disease. Nurses provide counselling on TB and for medication and written information on the posology and potential side effects. Patients are offered rapid access to the TB clinic by telephone, email and instant messaging platforms. Adherence is monitored at regular visits by interview, urine colour for rifamycins or the detection of metabolites in urine for isoniazid.¹⁰ Treatment tolerability is assessed by checking symptoms and performing blood tests by the specialised nurses, as well as requesting additional controls if necessary. Active efforts are made to re-engage cases and contacts who fail to attend; if required, ESU agents can also become involved (Supplementary Figure S1).

Testing for and treatment of TB infection

The diagnostic strategies and treatment regimens for TB infection have changed over time as new knowledge has emerged. In addition, protocols have

differed among the three main populations: contacts, pre-bio and pre-transplant cohorts. For contacts, the QFT was first used to confirm positive TST results, and for pre-bio patients was initially added to the TST to improve the sensitivity of detection, but it has been used alone for diagnosis in recent years. Pre-transplant patients have been screened using the QFT exclusively since the programme began in 2013. TST was performed according to the Mantoux method, using 2 tuberculin units of RT-23 (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) and a ≥ 5 mm induration threshold to define a positive result. We used the third generation QFT In-Tube between January 2006 and November 2017, and the last-generation QFT Plus assay since December 2017. First-line preventive therapy also changed over the study period from isoniazid for 6–9 months to rifamycin-containing regimens.

Cascade of care

The LTBI cascade care is defined as the entire process, from the identification of a person at risk of infection to the completion of a course of preventive treatment for LTBI. This comprises a series of stages that contain a step (number of individuals reaching that point of care) and a gap (those with poor outcomes, quantified as the difference between steps).¹¹

We adopted a framework for the LTBI care cascade described elsewhere.⁷ This included eight stages: 1) those intended for the assessment; 2) of the total intended, those initially attending; 3) of the total attending, those with a process result; 4) of the total with positive results, those referred for evaluation by a physician; 5) of the total referred, those who completed the physician evaluation; 6) of the total who completed the physician evaluation, those recommended for treatment; 7) of the total recommended for treatment, those who accepted and started treatment; and 8) of the total who started treatment, those who completed treatment.

The eight stages of the cascade were then grouped into three main stages that defined three outcomes: 1) attendance at the first appointment, measured as the proportion of the total eligible for assessment who came to the first appointment; 2) completion of the entire evaluation process, measured as the proportion of the total number of people coming to the TB clinic who completed the entire evaluation process; and 3) completion of preventive therapy, measured as the proportion of the total number of people eligible for treatment who completed that therapy.

We did not look at the development of TB among patients who were recommended preventive treatment, as this was outside the objective of the study.

Data analysis

Differences between groups were assessed using the Student's *t*-test or the *U* non-parametric Mann–

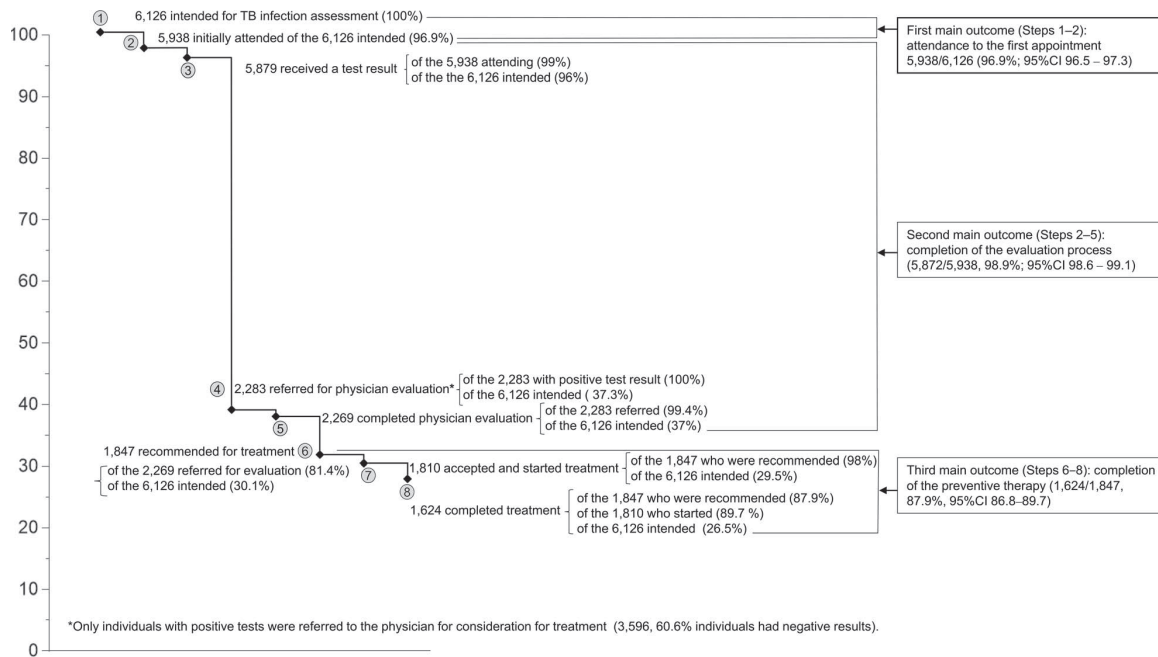


Figure 1

Whitney test for continuous data, as appropriate, or the χ^2 test for categorical data. Risk factors for not accomplishing each of the three main outcomes were assessed using univariate and multivariate regression analyses. We included the following variables in the analysis: age, sex, place of birth, reason for evaluation, diagnostic method, preventive therapy and study period (2006–2010, 2011–2015 and 2016–2020). The level of significance was fixed at an alpha of 5%, using 95% confidence intervals (95% CIs) for differences. Statistical analyses were performed using IBM SPSS v25 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Ethics

The Ethical Clinical Research Committee of Bellvitge University Hospital, Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), Barcelona, Spain, approved this study (Ref. PR335/18).

RESULTS

Sample characteristics

We initially identified a total of 6,126 individuals for assessment belonging to the following three categories: those with recent exposure ($n = 2,369$), pre-bio ($n = 1,749$) and pre-transplant ($n = 2,008$) cohorts (Supplementary Table S1). Of the 5,938 (96.9%) who attended for evaluation, 59 (0.99%) did not return for results. Of the 5,879 who did return, 2,283 (38.8%) had a positive test, and all were referred for a physician evaluation, which was attended by 2,269 (99.4%).

Preventive therapy was recommended in 1,847 cases (81.4%), of whom 1,810 (98.0%) accepted and started it. Reasons for not recommending treatment were previous treatment ($n = 227$, 53.8%), previous positive test results ($n = 28$, 6.6%), no longer a pre-bio or pre-transplant candidate ($n = 26$, 6.2%), contacts found to be a secondary TB case ($n = 26$, 6.2%), or other reasons (not specified; $n = 115$, 27.2%). Of the 1,810 who started preventive therapy, 1,624 (89.7%) completed it successfully (Figure 1).

Temporal trends and factors associated with the three main outcomes

First outcome: attendance at the first appointment

Of the 6,126 eligible patients, 5,938 (96.9%) attended the first appointment. Rates improved over the study period (95.7% in the 2006–2010 period, 96.5% in the 2011–2015 period and 98.1% in the 2016–2020 period; $P < 0.001$; Figure 2). The adjusted analysis showed that more individuals eligible for screening attended the first appointment in the last period (2016–2020) than in the first period (2006–2010) (adjusted odds ratio [aOR] 1.72, 95% CI 1.12–2.65). Higher attendance was also independently associated with pre-bio (aOR 2.32, 95% CI 1.54–3.49) and pre-transplant (aOR 1.82, 95% CI 1.20–2.76) status. Spanish-born individuals were also more likely to attend the first appointment in the univariate analysis (OR 2.56, 95% CI 1.89–3.47), but this variable could not be entered in the adjusted analysis because some cases had missing information (Table 1).

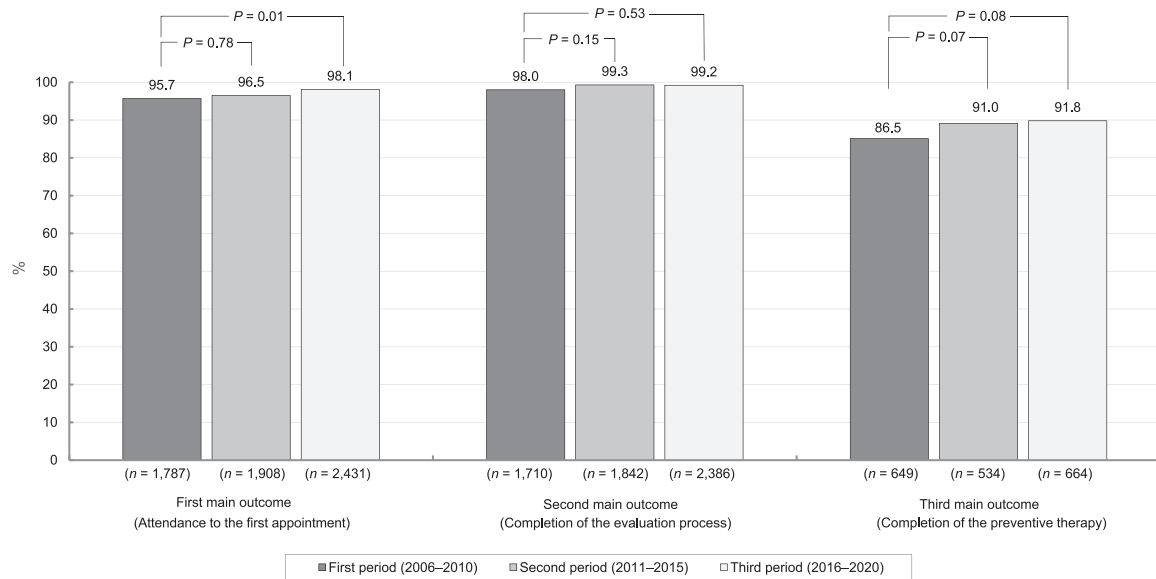


Figure 2

Second outcome: completion of the evaluation process

Of the 5,938 who attended, 5,872 (98.9%) completed their evaluation. Again, rates improved over the study periods (98.0% in the 2006–2010 period, 99.3% in the 2011–2015 period and 99.2% in the 2016–2020 period; $P < 0.001$; Figure 2). After adjusting for covariates, we found no differences in evaluation completion between the 2011–2015 period (aOR 1.61, 95% CI 0.84–3.07) and the 2016–2020 period (aOR 0.82, 95% CI 0.45–1.51). Older age (OR 1.02, 95% CI 1.003–1.04), pre-bio group therapy (OR 4.89, 95% CI 2.13–11.23) and pre-transplant status (OR 17.79, 95% CI 4.003–79.09)

were independently associated with higher rates of completing the evaluation process (Table 2).

Third outcome: completing preventive therapy

Finally, of the 1,847 for whom preventive treatment was recommended 1,624 (87.9%) completed their treatment (89.7% of those who started therapy). Again, rates improved over the study periods (86.5% in the 2006–2010 period, 91.0% in the 2011–2016 period and 91.8% in the 2016–2020 period; $P = 0.002$; Figure 2); however, these differences disappeared after adjusting for covariates in 2011–2015 (aOR 1.42, 95% CI 0.97–2.06) and 2016–2020 (aOR 1.43, 95% CI 0.96–2.14). Female sex (aOR

Table 1 First outcome: factors associated with initial appointment attendance for the 6,126 identified individuals

Variable	Attended the initial appointment n/N (%) [*]	Univariate analysis		Adjusted analysis	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Study period					
2006–2010	1,710/1,787 (95.7)	1		1	
2011–2015	1,842/1,908 (96.5)	1.26 (0.90–1.76)	0.18	1.05 (0.73–1.52)	0.78
2016–2020	2,386/2,431 (98.1)	2.39 (1.64–3.47)	<0.001	1.72 (1.12–2.65)	0.01
Sex					
Male	3,201/3,311 (96.7)	1		1	
Female	2,737/2,815 (97.2)	1.21 (0.90–1.64)	0.21	1.26 (0.94–1.70)	0.13
Group					
Contacts	2,257/2,369 (95.3)	1		1	
Pre-bio [†]	1,717/1,749 (98.2)	2.66 (1.79–3.96)	<0.001	2.32 (1.54–3.49)	<0.001
Pre-transplant [‡]	1,964/2,008 (97.8)	2.22 (1.56–3.16)	<0.001	1.82 (1.20–2.76)	0.005
Origin					
Foreign-born	1,250/1,323 (94.5)	1			
Spanish-born [§]	4,688/4,795 (97.8)	2.56 (1.89–3.47)	<0.001		

^{*} Numerator = number of participants who attended; denominator = participants who were eligible for assessment.

[†] Patients evaluated prior to biologic therapy.

[‡] Patients evaluated prior to transplant.

[§] Not entered into the adjusted analysis because of missing information in some cases.

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Table 2 Second outcome: factors associated with completion of the entire evaluation process among the 5,938 attendees at the initial appointment

Variable	Completed evaluation n/N (%) [*]	Univariate analysis		Adjusted analysis	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Study period					
2006–2010	1,675/1,710 (98.0)	1		1	
2011–2015	1,829/1,842 (99.3)	2.94 (1.55–5.58)	0.001	1.61 (0.84–3.07)	0.15
2016–2020	2,368/2,386 (99.2)	2.75 (1.55–4.87)	0.001	0.82 (0.45–1.51)	0.53
Sex					
Male	3,161/3,211 (98.4)	1		1	
Female	2,711/2,737 (99.1)	1.32 (0.80–2.17)	0.27	1.49 (0.90–2.47)	0.12
Age		1.05 (1.04–1.07)	<0.001	1.02 (1.003–1.04)	0.02
Origin					
Foreign-born	1,221/1,250 (97.7)	1		1	
Spanish-born	4,651/4,688 (99.2)	2.99 (1.83–4.87)	<0.001	1.52 (0.91–2.55)	0.11
Group					
Contacts	2,200/2,257 (97.5)	1		1	
Pre-bio [†]	1,710/1,717 (99.6)	6.33 (2.88–13.91)	<0.001	4.89 (2.13–11.23)	<0.001
Pre-transplant [‡]	1,962/1,964 (99.9)	25.42 (6.20–104.24)	<0.001	17.79 (4.00–79.09)	<0.001

* Numerator = number of participants who attended; denominator = participants who were eligible for assessment.

[†] Patients evaluated prior to biologic therapy.

[‡] Patients evaluated prior to transplant.

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

1.47, 95% CI 1.08–1.99) was independently associated with higher completion rates (Table 3).

DISCUSSION

The evaluation of our programmes for LTBI, adapting the previously published cascade of care framework, revealed excellent uptake among candidates identified for screening and evaluation (rates >95%) and very satisfactory rates of preventive therapy completion (approximately 90%).⁷ This good performance was not only sustained but also showed a

slight improvement over time, regardless of changes in population demographics, diagnostic tools and treatment.

Barriers to the identification, engagement and retention of candidates for the LTBI care cascade have been reported.^{4,7,9,12–15} Risk factors for poor engagement start with difficulties in contacting candidates, poor standards and procedures of contact investigations, and limited resources.^{7,14,16} We found that being a TB contact was an independent risk factor for not attending the initial appointment. The 4.7% loss of contact uptake in this study was

Table 3 Third outcome: factors associated with completion of the preventive therapy among the 1,847 individuals eligible for treatment

Variable	Completed treatment n/N (%) [*]	Univariate analysis		Adjusted analysis	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Study period					
2006–2010	551/649 (85.1)	1		1	
2011–2015	476/534 (89.1)	1.44 (1.02–2.04)	0.04	1.42 (0.97–2.06)	0.07
2016–2020	597/664 (89.8)	1.54 (1.11–2.14)	0.01	1.43 (0.96–2.14)	0.08
Sex					
Male	952/1,100 (86.5)	1		1	
Female	672/747 (90.0)	1.39 (1.05–1.87)	0.03	1.47 (1.08–1.99)	0.013
Age		1.01 (1.00–1.02)	0.05	1.001 (0.99–1.01)	0.79
Origin					
Foreign-born	401/470 (85.3)	1		1	
Spanish-born	1,223/1,377 (88.8)	1.37 (1.01–1.86)	0.04	1.21 (0.86–1.70)	0.28
Group					
Contacts	721/841 (85.9)	1		1	
Pre-bio [†]	455/504 (90.3)	1.53 (1.08–2.18)	0.02	1.33 (0.89–1.97)	0.16
Pre-transplant [‡]	448/502 (89.0)	1.34 (0.95–1.88)	0.09	1.11 (0.69–1.78)	0.65
Method of screening					
TST	497/574 (86.6)	1		1	
QFT (±TST)	1,127/1,273 (88.5)	1.20 (0.90–1.61)	0.23		

* Numerator denotes number of participants who completed the prescribed treatment, and denominator represents participants who started it.

[†] Patients evaluated prior biologic therapy.

[‡] Patients evaluated prior to transplant.

CI = confidence interval; OR = odds ratio; QFT = QuantiFERON[®]-TB Gold; TST = tuberculin skin test.

nevertheless better than the 25–58% reported in the literature.^{9,17,18} However, while these figures may appear satisfactory, it is unknown as to what extent all potential candidates were targeted. The mapping of TB contacts relies on self-reporting by the index case, leaving the very real potential for intentional underreporting due to fear of job loss, legal issues or vulnerability. The superior uptake rates among patients evaluated in the pre-bio and pre-transplant cohorts, which were consistent with the results of a systematic review,⁷ are plausible given that these patients are already strongly linked to the healthcare system and tend to be highly motivated to improve their quality of life with biological therapies or organ transplantation.

Factors affecting non-completion of the evaluation process include barriers to access, difficulties with health insurance, non-referral by a healthcare provider for medical evaluation, age >35 years, treatment not being offered or variations in recommendations to treat by primary care clinics.^{7,19–25} The guarantee of universal free access to public healthcare will presumably have mitigated several of these in Spain. In our TB clinic, we not only retained 98.9% of the TB contacts and referred patients but also completed their evaluation, which is higher than the 89% previously reported in a previous systematic review.⁷ These high retention rates likely reflect the evaluation of TB contacts in the same clinic as the index case, with all people regarded as infected, referred for further evaluation or to be considered for preventive therapy, with no pre-determined age limits.

We offered preventive therapy to approximately 80% of patients, and these almost invariably accepted and started therapy. However, these figures contrast with those in the literature, which show that an average of 70% are offered, and 90% accept treatment.⁷ Once initiated, almost 90% also completed the full course of treatment, which is only comparable to the 91% reported in one study, but consistently above the 38–63% reported in most others.^{4,7,13,17,18,26} We attribute our high completion rates to the centralised screening and treatment at a specialist TB clinic, and to the use of specific protocols for each specific population.²⁷ The cornerstone of this strategy is a specialist nurse-led programme that has been consolidated over more than three decades. It benefits from offering counselling, flexibility and adaptability, and ease of access to the treating team. Regular follow-up visits provide opportunities not only to detect adverse events and reinforce treatment compliance but also to provide counselling and educational interventions.

This study provides evidence for the feasibility of targeting, diagnosing and treating LTBI in a specialist nurse-led clinic in a low-incidence setting. It benefited from including a large number of at-risk individuals

across a long period of time, during which demographics, diagnostic approaches and therapeutic strategies changed. However, we must acknowledge several limitations. First, selection bias may have occurred, with the possibility that patients included in this data set were more willing to seek medical care and accept referral than the general population. Second, our care model can only be extrapolated to other developed low TB incidence and similar healthcare systems. Finally, although the study was not designed to assess the effectiveness of TB preventive therapy in these groups, it might have been of interest to know the development of new TB cases in both patients who completed treatment and in those who did not. We have already published data that provides additional evidence on the benefits of preventive treatment in these risk groups.^{27,28}

In conclusion, the assessment and treatment of LTBI can be completed successfully when delivered as part of a comprehensive nurse-led and patient-centred programme in specialist TB clinics.

Conflicts of interest: none declared.

References

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland: WHO, 2021.
- 2 Cohen A, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2019;54:1900655.
- 3 World Health Organization. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
- 4 Rustage K, et al. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1701–1712.
- 5 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221–S247.
- 6 Hirsch-Moverman Y, et al. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1235–1254.
- 7 Alsdurf H, et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1269–1278.
- 8 Sandgren A, et al. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2016;16:204.
- 9 Araújo NCN, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis cascade of care in Brazil: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2020;93:277–283.
- 10 Hamilton EJ, Jessamine AG, Eidus L. Specificity of the isoniazid drop test for control of domiciliary treatment of tuberculosis. *Can Med Assoc J* 1964;90:695–697.
- 11 Subbaraman R, Jhaveri T, Nathavitharana RR. Closing gaps in the tuberculosis care cascade: an action-oriented research agenda. *J Clin Other Mycobact Dis* 2020;19:100144.
- 12 Alsdurf H, Menzies D. Identifying gaps in the quality of latent tuberculosis infection care. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2020;18:100142.
- 13 Bastos ML, et al. The latent tuberculosis cascade-of-care among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18:e1003703.

- 14 Dobler CC, Bosnic-Anticevich S, Armour CL. Physicians' perspectives on communication and decision making in clinical encounters for treatment of latent tuberculosis infection. *ERJ Open Res* 2018;4:4.
- 15 Gao J, et al. Knowledge and perceptions of latent tuberculosis infection among Chinese immigrants in a Canadian urban centre. *Int J Family Med* 2015;2015:546042.
- 16 Levesque JF, et al. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:711–777.
- 17 Nederby Öhd J, et al. Evaluation of the latent tuberculosis screening and treatment strategy for asylum seekers in Stockholm, Sweden 2015–2018: a record linkage study of the care cascade. *Eur Respir J* 2021;57:2002255.
- 18 Sloot R, et al. Yield of tuberculosis contact investigations in Amsterdam: opportunities for improvement. *Eur Respir J* 2014;44:714–24.
- 19 Marks SM, et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2033–2038.
- 20 Lashley M. A targeted testing program for tuberculosis control and prevention among Baltimore city's homeless population. *Public Health Nurs* 2007;24:34–39.
- 21 Brassard P, et al. Challenges to tuberculin screening and follow-up in an urban Aboriginal sample in Montreal, Canada. *J Health Care Poor Underserved* 2008;19:369–379.
- 22 Bennett RJ, et al. Prevalence and treatment of latent tuberculosis infection among newly arrived refugees in San Diego County, January 2010–October 2012. *Am J Public Health* 2014;104:e95–102.
- 23 Nolan CM, et al. Directly observed isoniazid preventive therapy for released jail inmates. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:583–586.
- 24 Gacek P, Sosa L, Lobato MN. Assessment of postarrival tuberculosis examinations among immigrants and refugees screened overseas. *Conn Med* 2013;77:325–330.
- 25 Loutet MG, et al. National roll-out of latent tuberculosis testing and treatment for new migrants in England: a retrospective evaluation in a high-incidence area. *Eur Respir J* 2018;51:1701226.
- 26 Manful A, et al. Gaps in the care cascade for screening and treatment of refugees with tuberculosis infection in Middle Tennessee: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2020;20:592.
- 27 Grijota-Camino MD, et al. Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: a nurse-led program for screening and treatment. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13603.
- 28 Muñoz L, et al. Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: a 10-year longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis* 2015;60:349–356.

RÉSUMÉ

CONTEXTE : La stratégie de l’OMS pour mettre fin à la TB appelle à intensifier la prise du traitement de l’infection tuberculeuse latente (LTBI) à travers le monde. Notre objectif était d’évaluer un programme de soins de la LTBI encadré par des infirmiers, en identifiant les lacunes de la cascade de soins dans une zone à faible incidence de TB.

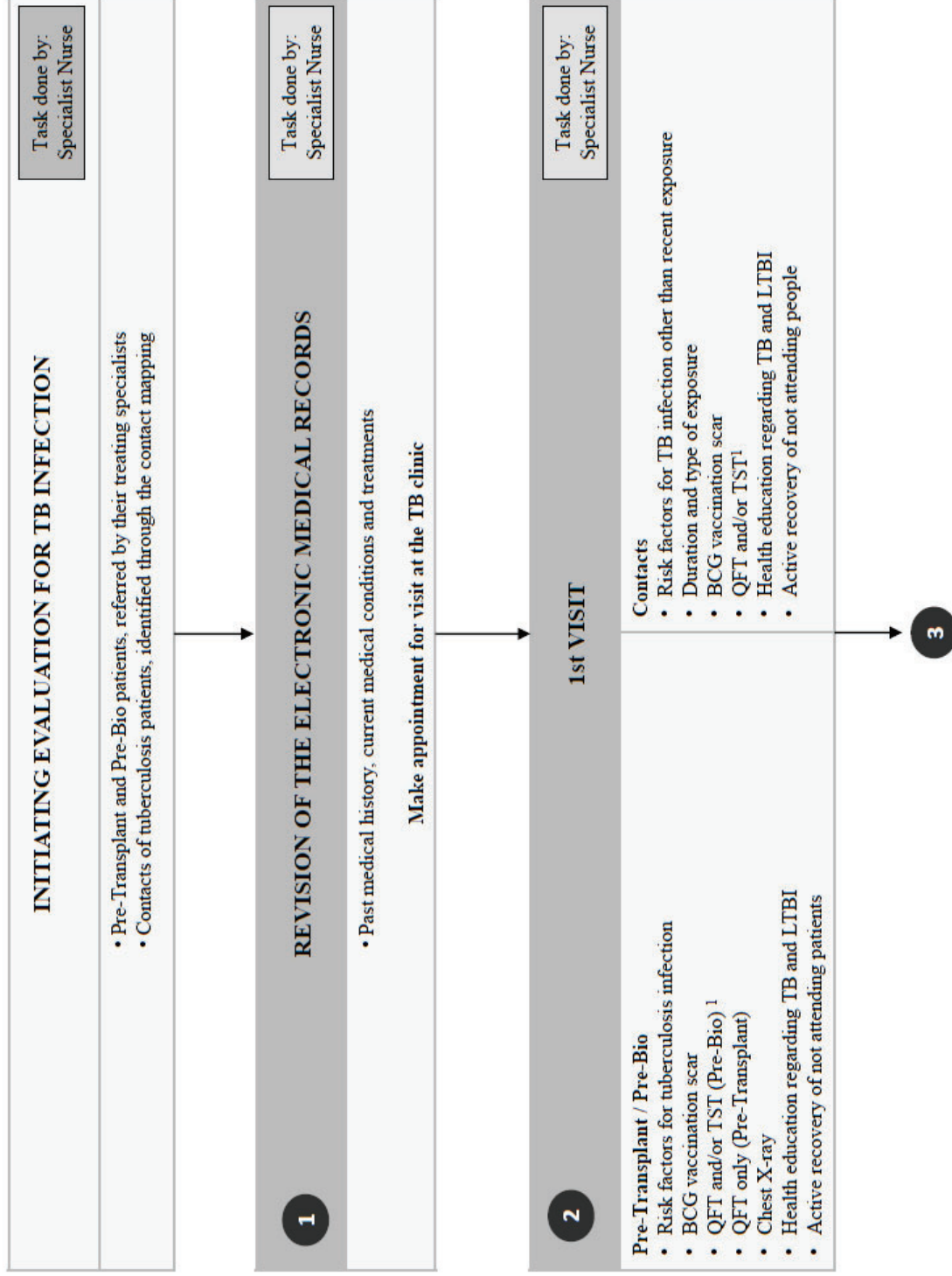
MÉTHODES : Nous avons inclus des personnes à risque de TB sur une période de 15 ans et défini trois critères de jugement principaux dans la cascade de soins de la LTBI : 1) la présence à la première consultation, 2) l’achèvement du processus d’évaluation et 3) l’achèvement du traitement.

RÉSULTATS : Nous avons identifié 6 126 personnes (2 369 contacts de cas de TB, 1 749 candidats à un traitement biologique et 2 008 candidats à une transplantation). Au

total, 5 938 (96,9%) se sont présentés à la première consultation, 5 872/5 938 (98,9%) ont achevé le processus d’évaluation et 1 624/1 847 (87,9%) ont achevé le traitement. Les candidats au traitement biologique (aOR 2,32 ; IC 95% 1,54–3,49) et candidats à la transplantation (aOR 1,82 ; IC 95% 1,20–2,76) étaient davantage susceptibles de se présenter à la première consultation, tandis que l’âge était associé à l’achèvement du processus d’évaluation (aOR 1,02 ; IC 95% 1,003–1,04). Les femmes (aOR 1,47 ; IC 95% 1,08–1,99) étaient associées à l’achèvement du traitement.

CONCLUSION : Une évaluation et un traitement réussis de la LTBI sont possibles lorsqu’ils font partie d’un programme complet, encadré par des infirmiers et centré sur le patient, dans des cliniques spécialisées dans la prise en charge de la TB.

Supplementary material Figure S1

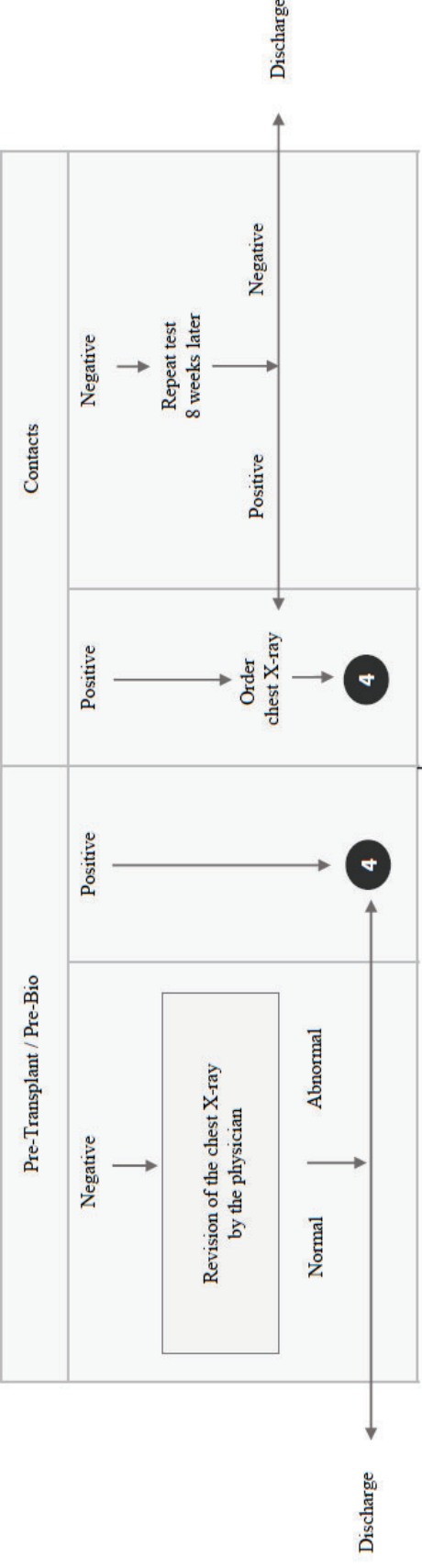


2

CHECK FOR THE QFT and/or TST RESULTS

3

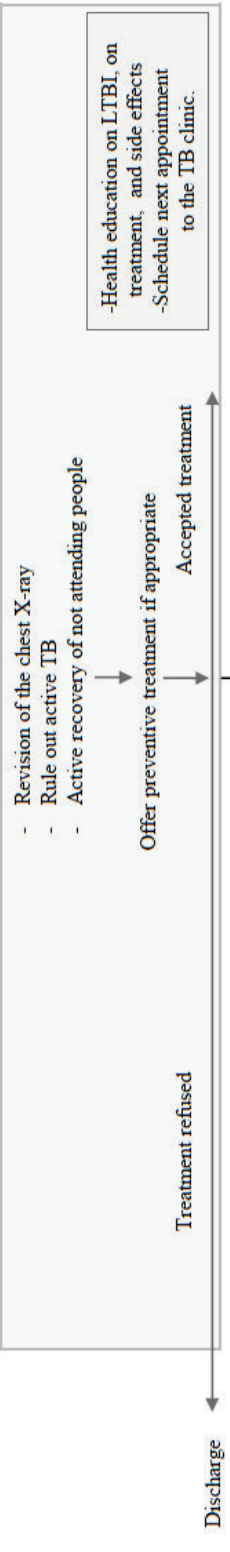
Task done by:
Specialist Nurse



4

2nd VISIT

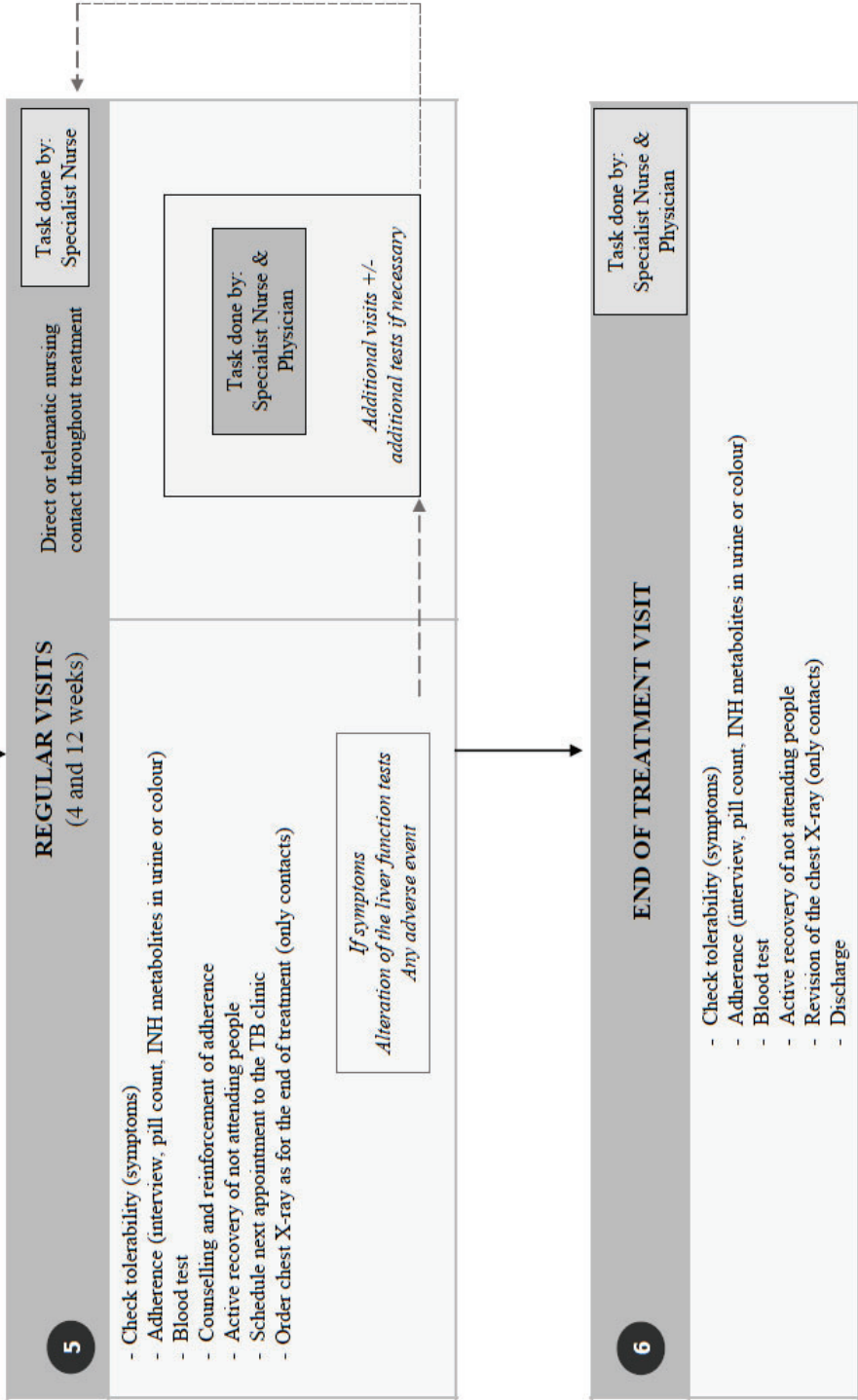
Task done by:
Specialist Nurse &
Physician



5

-Health education on LTBI, on treatment, and side effects
-Schedule next appointment to the TB clinic.

4



TB= Tuberculosis; BCG= Bacillus Calmette-Guérin; QFT= QuantiFERON-TB Gold; TST= Tuberculin skin test; LTBI= Latent tuberculosis infection
 † Depending on the diagnostic strategy in place

Table S1: Main characteristics of 6,126 individuals identified for evaluation of tuberculosis infection

	Total n = 6,126	Contacts N = 2,369	Pre-Bio n = 1,749	Pre-Transplant n = 2,008
Gender, male, n/N* (%)	3,201/5,938 (53.9)	1,104/2,257 (48.9)	761/1,717 (44.3)	1,336/1,964 (68.0)
Age, years, mean (±sd)	50.3 (±16.5)	41.8 (±16.2)	50.6 (±14.5)	59.9 (±12.8)
Spanish born, n/N* (%)	4,688/5,938 (78.9)	1,518/2,257 (67.3)	1,507/1,717 (87.8)	1,663/1,964 (84.7)
Testing method, n/N† (%)				
- Only tuberculin skin test (TST)	1,449/5,938 (24.4)	1,188/2,257 (52.6)	261/1,717 (15.2)	0/1,964 (0.0)
- Only QuantiFERON-TB Gold (QFT)	2,519/5,938 (42.4)	323/2,257 (14.3)	2,96/1,717 (17.2)	1,900/1,964 (96.7)
- TST & QFT together	1,417/5,938 (23.9)	342/2,257 (15.2)	1,074/1,717 (62.6)	1/1,964 (0.1)
- TST & QFT in two steps‡	294/5,938 (5.0)	258/2,257 (11.4)	36/1,717 (2.1)	0/1,964 (0.0)
- Not tested	259/5,938 (4.4)	146/2,257 (6.3)	50/1,717 (2.9)	63/1,964 (3.2)
Final status, n/N* (%)				
- Not Infected	3,604/5,938 (60.7)	1,095/2,257 (48.5)	1,148/1,717 (66.9)	1,361/1,964 (69.3)
- Infected	2,283/5,938 (38.4)	1,115/2,257 (49.4)	565/1,717 (32.9)	603/1,964 (30.7)
- Unknown	51/5,938 (0.9)	47/2,257 (2.1)	4/1,717 (0.2)	0/1,964 (0.0)
Preventive treatment regimen, n/N § (%)				
- 3-Rifampicin/isoniazid	700/1,810 (38.7)	242/819 (29.6)	140/493 (28.4)	318/498 (63.9)
- 4-month Rifampicin	126/1,810 (7.0)	61/819 (7.4)	42/493 (8.5)	23/498 (4.6)
- 9-month Isoniazid	272/1,810 (15)	72/819 (8.8)	198/493 (40.2)	2/498 (0.4)
- 6-month Isoniazid	704/1,810 (38.9)	439/819 (53.6)	110/493 (22.3)	155/498 (31.1)
- Others	8/1,810 (0.4)	5/819 (0.6)	3/493 (0.6)	0/498 (0.0)

Abbreviations: sd = standard deviation.

* Data available for 5,938 individuals. † Numerator = participants who successfully attended for screening; denominator = participants who were eligible for screening.

‡ QuantiFERON-TB Gold test was introduced to confirm positive TST tests results for contacts in a 2nd step, and a TST in a 2nd step was performed as a diagnostic

method for pre-Bio and pre-Transplant groups with indeterminate QTF test results. § Numerator = participants who started this specific preventive therapy;

denominator = participants who started any (N = 1,810).

8.1.2 Estudio Nº 2:


Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: A nurse-led program for screening and treatment

Grijota-Camino M.D, Montero N, Luque M.J, Díaz-Jurado M, Sabé N, Pérez-Recio S, Couceiro C, Muñoz L, Cruzado JM, Santin M.

Artículo publicado en:

Transpl Infect Dis. Agosto 2021

Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: A nurse-led program for screening and treatment

Maria D. Grijota-Camino¹  | Núria Montero^{2,3} | Maria J. Luque¹ | Maria Díaz-Jurado² |
Núria Sabé^{1,3} | Sandra Pérez-Recio¹ | Carlos Couceiro^{2,3} | Laura Muñoz^{3,4} |
Josep M. Cruzado^{2,3} | Miguel Santin^{1,3}

¹Tuberculosis Unit, Service of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital-Bellvitge Institute of Biomedical Research (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain

²Service of Nephrology, Bellvitge University Hospital-Bellvitge Institute of Biomedical Research (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain

³Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

⁴Service of Internal Medicine, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Spain

Correspondence

Miguel Santin, Tuberculosis Unit, Service of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital-Bellvitge Institute of Medical Research (IDIBELL), Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain.
Email: msantin@bellvitgehospital.cat

Abstract

Background: Systematic screening for, and treatment of, latent tuberculosis (TB) infection is recommended prior to kidney transplant. However, little is known about patient compliance with, or the safety profile of, preventive therapies used in clinical practice.

Methods: This was a retrospective observational study of patients who were eligible for kidney transplant and were evaluated for TB infection between January 2013 and June 2019 at the TB clinic of a tertiary care teaching hospital. All patient data were registered prospectively as part of our nurse-led program before kidney transplant. We assessed completion rates, tolerance with therapy, development of TB, and associated workload.

Results: In total, 1568 patients were referred to our TB clinic for evaluation. Preventive therapy was given to 385 patients and completed by 340 (88.3%). Of these, 89 (23.1%) experienced some intolerance, with 27 requiring full discontinuation. After a median follow-up of 45 months (1426 patient-years), 206 (53.5%) of the treated patients received a kidney transplant; only one patient, who failed to complete treatment, developed post-transplant TB (7.01 cases per 10 000 patient-years; 95% confidence interval, 0.35-34.59). Extra nurse or medical visits were required by 268 (69.6%) patients.

Conclusion: Despite the complexity and workload generated by patients with ESRD awaiting kidney transplant, preventive therapy for TB is effective in most cases. Our experience provides important evidence on the feasibility of preventive therapy for TB before kidney transplant when delivered as part of a comprehensive nurse-led program.

KEYWORDS

kidney transplant, latent TB infection, nursing practice, patient education, prevention, tuberculosis

1 | INTRODUCTION

Solid organ transplant (SOT) recipients are at high risk of developing active tuberculosis (TB).¹⁻³ It is estimated that end-stage renal disease (ESRD) increases the risk of active TB to between 6- and 25-times greater than that in the general population, with kidney transplant recipients having a 20- to 74-times greater prevalence of infection.^{1,4,5} TB in SOT mainly arises from the reactivation of remotely acquired infection, with the peak incidence reached 6-12 months post-transplant and is associated with high morbidity and mortality.^{6,7} Therefore, identifying and treating these patients is essential to preventing active TB after transplantation.

Available evidence, albeit scarce, supports the benefit of pre-transplant assessment in preventing TB after kidney transplantation. Clinical practice guidelines recommend the systematic screening and treatment of TB infection in all patients undergoing SOT.^{3,8} However, the success of this practice ultimately depends on patients completing preventive therapy. Despite unanimity among the existing guidelines and WHO recommendations,⁹ little is known about patient tolerance or compliance with treatment. Moreover, the benefit of a specialist nursing intervention, as has been demonstrated in other disciplines, is unknown for TB prevention. Health education, counseling, visit coordination, and patient monitoring are essential to treatment compliance,^{10,11} but the complexity of patients with ESRD requires individualized approaches.

The ESRD patients are particularly fragile, have frequent inter-current events, and polypharmacy, which often make LTBI treatment difficult. Furthermore, it is not always easy to assign a given adverse event to a specific medication, which leads to frequent treatment discontinuations. Thus, previously established protocols may need to be modified and adapted to meet specific needs.

In 2013, a nurse-led program for the screening and treatment of TB infection prior to kidney transplantation (the *Pre-KT Program*) was established at our TB clinic. In this study, we aimed to assess treatment compliance, treatment safety, and TB development as markers of the effectiveness of this program in daily clinical practice.

2 | METHODS

2.1 | Study design, setting, and participants

We conducted a retrospective observational cohort study of patients with ESRD awaiting kidney transplant at Bellvitge University Hospital, a tertiary care teaching hospital for adults in a metropolitan area of Barcelona, Spain. The study population comprised patients age ≥ 18 years who were referred to the TB clinic for evaluation as part of the Pre-KT Program from January 1, 2013, to June 30, 2019. The TB clinic is a separate hospital facility with an airborne isolation room (All) for contagious TB patients. In order to minimize risk of TB transmission, patients referred for LTBI screening are given separate appointment times. All data were collected prospectively during nursing consultations, using a standardized questionnaire created for the Pre-KT Program.

2.2 | The Pre-kidney transplant Program

2.2.1 | Protocol

All patients underwent clinical assessment, a chest X-ray, and a QuantiFERON-TB Gold (QFT) assay, using one of two assays: a QFT-In-tube assay between January 2013 and November 2017 or a QFT-Plus assay between December 2017 and June 30, 2019. Chest X-rays were reviewed in cases with negative QFT results, and in the absence of current or past evidence of TB, the patient was referred back to the referring specialist. Patients with positive QFT results, were given preventive therapy with a combination of daily rifampin (R) and isoniazid (H) for 3 months (RH) as the first choice. Alternative regimens were daily H for 6 months or either R or rifabutin (Rb) for 4 months, as appropriate. Commercially available presentation of H is supplemented with 50 mg of pyridoxine. In patients treated with RH, supplementary pyridoxine was not given. Before starting treatment, active TB was ruled out by clinical assessment (fever, cough, weight loss, or sweats) and chest radiograph. If there was evidence of radiographic signs or symptoms suggestive of active TB, respiratory specimens were collected for smear and culture.

2.2.2 | Nurse-led program

Specialist nurses evaluated all patients. Prior to visits, they reviewed medical histories, and at the first visit, they completed a clinical-epidemiological survey about TB symptoms and risk factors for infection. The nurses then offered counseling about the disease and latent infection, and the type of preventive therapy and its side effects to patients who initiated treatment.

Adherence was monitored at regular visits by interview, urine color assessment for R or Rb therapy, or by the detection of urinary *N*-acetyl isoniazid (Eidus-Hamilton test) for H therapy.¹² The follow-up protocol for patients receiving any treatment regimen comprised liver function testing at a nursing visit in the fourth week of treatment. For patients on R, Rb, or H, a second blood test and nursing visit were performed in the third month, and in all patients, a final medical and nursing visit was performed at the end of the treatment course. Patients who did not attend scheduled visits were contacted. In addition to the scheduled assessments, the specialist nurse checked symptoms and liver function tests, and were free to request any additional blood tests or visits they deemed clinically necessary. Likewise, patients could contact the TB clinic during working hours (from 08:00 to 15:00 hours, 5 days a week).

2.3 | Definitions

We defined treatment completion as taking the full prescribed treatment for the assigned period (3 months for RH, 6 months for H, and 4 months for R or Rb) with or without modification and/or temporary

discontinuation of the initial regimen. Discontinuation was considered temporary for interruptions lasting at least 2 consecutive days and definitive for interruptions that were indefinite, regardless of the cause. Loss to follow-up was defined as non-attendance at a scheduled appointment, not because of death.

2.4 | Follow-up

For the present study, vital statuses, transplant details, and the development of TB were retrieved from the electronic clinical charts of all participants. The follow-up ended on June 30, 2020, or was censored at the date of last visit or death, whichever came first.

2.5 | Data analysis

We conducted a descriptive analysis of the cohort, expressing measures of central tendency and dispersion as means, percentages, and standard deviations, as appropriate. Differences between groups were assessed using Student test or Mann–Whitney *U* nonparametric test for continuous data, as appropriate, or by the χ^2 test for categorical data. Risk factors for not completing preventive therapy were assessed by univariate and multivariate regression analysis. The level of significance was fixed at an α of 5%, using 95% confidence intervals (CI) for differences. The incidence of active TB was expressed as the incidence density rate with 95% CIs. Statistical analyses were performed with IBM SPSS version 25.0 (IBM Corp.) and the OpenEpi software.

2.6 | Ethics

The study was approved by the Ethical Clinical Research Committee of Bellvitge University Hospital (Ref. PR335/18), which waived the requirement for informed consent from participants because of the retrospective design.

3 | RESULTS

We screened 1568 patients for TB infection during the study period. Among these, 385 (24.6%) started preventive therapy (367 had positive QFT results, and 18 had negative QFT results but findings of past untreated TB on chest X-ray; Table 1).

3.1 | Completion of preventive therapy and tolerance

In total, 340 patients (88.3%) completed a course of preventive therapy. Of them, 297 (87.4%) completed the initial prescribed regimen and 43 (12.6%) required an alternative regimen, divided as follows: 204 (68.5%) started preventive therapy with RH, 106 (27.5%)

TABLE 1 Characteristics of 385 patients receiving preventive therapy for tuberculosis

	N (%)
Gender, male	309 (80.3)
Age, mean (\pm SD)	63.8 (11.6)
Place of birth (Spain)	333 (86.5)
Renal substitutive therapy	227 (59.0)
Hemodialysis	205 (53.2)
Peritoneal dialysis	22 (5.7)
Cause of end-stage renal disease	
Nephroangiosclerosis	133 (34.5)
Glomerulonephritis	40 (10.4)
Polycystic kidney disease	29 (7.5)
Tubulointerstitial disease	8 (2.1)
Others	13 (3.3)
Unknown	163 (42.3)
Initial preventive therapy regimen	
Rifampin plus isoniazid	264 (68.6)
Isoniazid	106 (27.5)
Rifampin/Rifabutin	15 (3.9)

Note: "Others" includes Alport disease (2), obstructive uropathy (3), vasculitis (4), chronic pyelonephritis (2), amyloidosis (1), nephrocalcinosis caused by type I tubular acidosis (1).

started preventive therapy with H, and 15 (4%) each started preventive therapy with R or Rb.

Completion rates based on the initial regimens are shown in Figure 1. Forty-five patients (11.7%) did not complete the preventive therapy: 14 (31.1%) because of intolerance and lack of a suitable alternative; 12 (26.7%) because of a physician's decision; 9 (20%) because of patient's decision; 5 (11.1%) because of loss to follow-up; and 5 (11.1%) because of kidney disease-related death during treatment. Reasons for non-completion are summarized in Table 2.

During therapy, 89 patients (23.1%) developed some intolerance. The main symptoms were related to the central nervous system (CNS), such as dizziness, instability, or ataxia, which occurred in 33 (8.6%), followed by gastric intolerance in 27 (7%) (Table 3). In 27 (30.3%), discontinuation of the initial or alternative treatment was definitive (9 for CNS symptoms, 8 for gastric intolerance, 4 for liver toxicity, 4 for hypersensitivity, and 2 for other reasons). Specifically, 32 of the 33 patients with CNS symptoms were treated with H (25 with RH and 7 with H alone), and switching to a H-sparing regimen resulted in symptom resolution in all the cases.

3.2 | Development of active tuberculosis

By the end of the follow-up period, 79 of the 385 (20.5%) patients initiating preventive therapy had died (5 during, and 74 after treatment) and the vital statuses were unknown for 9 (2.3%). During follow-up, 206 (53.5%) received kidney transplant, and all of them had previously finished preventive treatment. After a median follow-up

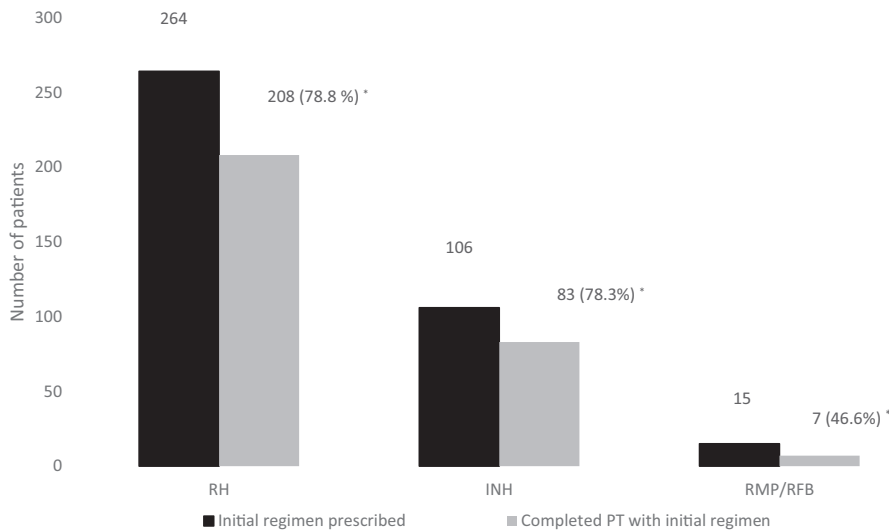


FIGURE 1 Preventive therapy completion rates by initial regimen. The total sample comprised 385 patients. RH, rifampin plus Isoniazid; H, isoniazid; R, rifampin; Rb, rifabutin; PT, preventive therapy. * $P = .13$

TABLE 2 Reasons for not completing preventive therapy in 45 patients

	N (%)
Intolerance without treatment alternatives	14 (31.1)
Physician's decision	12 (26.7)
No longer candidate for transplant	4 (8.9)
Discontinued by nephrologist ^a	3 (6.7)
Other reasons ^b	5 (11.1)
Patient's decision	9 (20.0)
Reject periodic controls	5 (11.1)
Reject reintroduction of preventive treatment after temporary discontinuation	2 (4.4)
Other reasons ^c	2 (4.4)
Lost to follow-up	5 (11.1)
Death	5 (11.1)

^aSymptoms potentially related to treatment or no specific reasons.;

^bPrimary health care physician or during admission without specified reason.; ^cRejection of transplantation (1) and moved to another country (1).

of 45 months (1426 patient-years), there were no cases of TB among patients who completed a course of preventive therapy. One patient, who did not complete treatment because of intolerance, developed TB 29 months after transplant (7.01 cases per 10 000 patient-years; 95%CI 0.35-34.59). She was put on treatment with H 11 years earlier because of TB contact, which had to be discontinued because of liver toxicity. Six years later she was referred to the TB clinic for evaluation before kidney transplant. Rifampin was tried but it was discontinued nine days later because of hypersensitivity.

3.3 | Clinical controls and extra workload

Of the 385 patients who started preventive therapy, 268 (69.6%) required extra visits (143 by presentation [37.1%], 221 by phone

[57.4%], and 95 by both [24.7%]). This resulted in 78 (20.3%) requiring extra blood tests and 63 (16.3%) requiring at least one extra medical visit (Table 4). The excess healthcare activity over that planned in the protocol was similar among the preventive therapy regimens, with only a slight difference in mean extra nurse phone visits: 1.37, 1.65, and 2 for the RH, H, and R/Rb regimens, respectively.

4 | DISCUSSION

The results of this study show that, with a comprehensive nurse-led program for screening and treatment of TB infection, a high rates of treatment completion and effectiveness can be achieved to prevent TB in kidney transplant recipients.

Taking into consideration the fragility and complexity of treatment, the 88.3% completion rate for preventive therapy in our cohort is highly satisfactory. However, there are few comparable precedents in the literature. In a retrospective study of 153 kidney transplant candidates in the USA, 47% of 110 patients treated with H for 9 months completed treatment.¹³ Although there may have been differences in the assessment of treatment completion (no definition was given in that study), the completion rates were far higher in the present study, at 78.3% with the initial 6-month H regimen or 88.3% for any regimen. Two systematic reviews^{14,15} and several observational studies¹⁶⁻²¹ on LTBI treatment adherence in a range of patients have reported completion rates varying from 61% to 64% for H alone and from 19% to 96% for H-sparing regimens.

The overall adverse reaction rate in our study was 23.1%, with only 7% requiring permanent discontinuation of the therapy. Other studies have reported that permanent discontinuation is required in between 7% and 61.4% of cases, with liver toxicity and gastrointestinal intolerance being most significantly associated with non-completion.^{13,16,19-21} The most common side effects in the present study were those associated with the CNS (8.6%), and typically presented as dizziness or cephalic instability (mostly reported by patients as "being drunk"). Symptoms developed within the first

TABLE 3 Side effects by tuberculosis preventive regimen in 385 patients according to the initial treatment

	RH (n = 264)	H (n = 106)	R/Rb (n = 15)	Totals (n = 385)
Any side effects, n (%) [*]	50 (18.9)	11 (10.3)	3 (21.4)	64 (16.6)
Central nervous system ^{a***}	25 (6.5)	7 (1.8)	1 (0.3)	33 (8.6)
Gastric intolerance ^{***}	22 (5.7)	3 (0.8)	2 (0.5)	27 (7.0)
Liver toxicity ^b	6 (1.5)	3 (0.8)	0	9 (2.3)
Hypersensitivity	3 (0.8)	0	1 (0.3)	4 (1.0)
Hypertension	3 (0.8)	0	0	3 (0.8)
Fatigue	3 (0.8)	0	0	3 (0.8)
Others ^c	7 (1.8)	3 (0.8)	0	10 (2.6)

Note: H = isoniazid alone; RH = rifampin and isoniazid; R/Rb = rifampin or rifabutin.

^aIncluding cephalic instability, ataxia, and dizziness.; ^bClinical hepatitis and/or fivefold increase of basal transaminases.; ^cGeneral discomfort (2), polyarthralgia (2), fever (2), itching (2), decreased hematocrit (1), and uremic encephalopathy (1).; ^{*} $p = .11$; ^{**} $p = .65$ for comparison between RH, H and R/Rb, and $p = .79$ for comparison between H regimens (RH plus H) and R/Rb.; ^{***} $p = .09$.

TABLE 4 Unplanned visits and extra blood tests in 385 patients by the initial tuberculosis preventive therapy regimen

	Total (n = 385)	RH for 3 months (n = 264)	H for 6 months (n = 106)	R/Rb for 4 months (n = 15)	<i>p</i>
Extra nurse phone visits, n (%)	221 (57.4)	142 (53.8)	67 (63.2)	12 (80.0)	0.06
1	106 (27.5)	69 (26.1)	31 (29.2)	6 (40.0)	
>1	115 (29.9)	73 (27.7)	36 (34.0)	6 (40.0)	
Extra nurse presential visits, n (%)	143 (37.1)	98 (37.1)	40 (37.7)	5 (33.4)	0.99
1	99 (25.7)	69 (26.1)	26 (24.5)	4 (26.7)	
>1	44 (11.4)	29 (11.0)	14 (13.2)	1 (6.7)	
Extra phone and/or presential visits, n (%)	268 (69.6)	176 (66.7)	80 (75.5)	12 (80)	0.17
Extra blood tests, n (%)	78 (20)	64 (23.9)	11 (10.3)	3 (20.0)	0.02
1	64 (16.4)	53 (19.7)	8 (7.5)	3 (20.0)	
>1	14 (3.6)	11 (4.2)	3 (2.8)	0	
Extra medical visits, n (%)	63 (16.3)	45 (17.1)	15 (14.1)	3 (20)	0.68
1	51 (13.2)	38 (14.4)	10 (9.4)	3 (20.0)	
>1	12 (3.1)	7 (2.7)	5 (4.7)	0	

Note: H = isoniazid alone; RH = rifampin and isoniazid; R/Rb = rifampin/rifabutin.

week of therapy and were invalidating. All but one case of CNS symptoms appeared in patients taking H (with or without R), and symptoms resolved in all cases by switching to a regimen without H. We could find no specific risk factors associated with symptom appearance. Curiously, CNS side effects are rarely mentioned in the literature.^{13,16,21} Concerning liver toxicity, the rate was quite low in our cohort, with only 1% of patients discontinuing treatment for this reason.

The high completion rates in our cohort, which are consistent with our previous experience with others population at risk,²² can be attributable to the systematic way of screening and treatment at a specialists TB clinic, while frees up nephrologists and other

physicians following these patients. The cornerstone of this strategy is adopting a specialist nurse-led program that has been consolidated over more than three decades, and it benefits from offering counseling, flexibility and adaptability, ease of access to the treating team, and early detection of adverse events and lack of adherence. Education and incentivization through follow-up visits have been shown to improve compliance in other populations at risk.^{13,14,23} In our program, written information together with counseling and educational interventions are provided at every visit. This places an extra burden on nurses, but such programs are essential if we are to be flexible to the specific treatment needs of patients with chronic health conditions.

Assessment of adherence to preventive therapy and the overall treatment protocol is also key to ensuring the desired outcomes. For decades we have relied on self-reporting and the Eidus–Hamilton test¹² to monitor patients receiving H or the color of the urine to monitor patients receiving R or Rb. A limitation of these approaches is that some patients with ESRD may be unable to provide urine samples because of anuria.

In our cohort, only 1 of the 385 patients (0.3%) developed TB after transplant, which is lower than rates reported in high-prevalence countries.²⁴ A meta-analysis²⁴ of six observational studies^{25–30} and four randomized controlled trials (RCTs)^{31–34} of preventive treatment with H in renal transplant recipients found that the rates of TB after transplant were between 0% and 16.7% among 510 patients who received preventive treatment. All RCTs and most of the observational studies were conducted in high-endemic countries.^{26–29,31–34} Consistent with our results, a study conducted in a low-to-intermediate endemic country, none of the 131 patients allocated to H developed TB.³⁵

A limitation of this study is that, as with other studies into the treatment of TB infection, participant selection may have been biased toward those willing to be screened. Although overall adherence may have been overestimated as a result, we believe that patients with chronic diseases, such as ESRD, are highly motivated in preparedness for transplantation. Nevertheless, it is likely that neither our results nor our model can be extrapolated to countries with distinctive demographic, cultural, and social factors, as well as healthcare systems.

In conclusion, despite the complexity and workload generated by patients with ESRD awaiting kidney transplant, preventive therapy for TB is effective in most cases. Our experience provides important evidence on the feasibility of preventive therapy for TB before kidney transplant when delivered as part of a comprehensive nurse-led program.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MDG-C and MS designed the study. MDG-C, MJL, MID-J contributed to the acquisition of data. MDG-C and MS performed the primary data analysis, and MDG-C, NM, NS, SP-R, CC, LM, JMC and MS interpreted the results. MDG-C and MS drafted the work and revised it critically for important intellectual content. All the authors approved the final version of the article.

ORCID

Maria D. Grijota-Camino  <https://orcid.org/0000-0001-7729-6864>

REFERENCES

1. Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Ben AT, Kheder A, Toegel F. *Mycobacterium tuberculosis* infection following kidney transplantation. *Biomed Res Int*. 2013;2013:347103. <https://doi.org/10.1155/2013/347103>
2. Krishnamoorthy S, Kumaresan N, Zumla A. Latent tuberculosis infection and renal transplantation – diagnosis and management. *Int J Infect Dis*. 2019;80S:S73–S76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.049>
3. Muñoz L, Santin M. Prevention and management of tuberculosis in transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100:1840–1852.
4. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2012;40:990–1013.
5. Organización Mundial de la Salud. La estrategia fin de la tuberculosis. 2015 https://www.who.int/tb/Spanish_EndTBstrategy.pdf
6. Ojeda-Cervantes M, Galindo-Fraga A, Morales-Buenrostro LE. Diagnóstico de tuberculosis en receptores de trasplante renal del PPD a los ensayos de nueva generación (IGRAS: Interferon-gamma release assays). *Rev Mex Traspl*. 2013;2:25–30.
7. Subramanian AK, Theodoropoulos NM. infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation: guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33:e13513. <https://doi.org/10.1111/ctr.13513>
8. Rahimifard N, Mahmoudi S, Mamishi S, Pourakbari B. Prevalence of latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018;125:401–410. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.09.040>
9. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>. Accessed March 24, 2021.
10. Brown VM. Managing patients with hypertension in nurse-led clinics. *Nursing*. 2017;47:16–19. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000513619.81056.60>
11. Grupo de Trabajo Guías Clínicas y Consensos de la Sociedad Española de Diabetes. Professional profile of the diabetic patient educator. *Av en Diabetol*. 2012;28:38–47.
12. Hamilton EJ, Jessamine AG, Eidus L. Specificity of the isoniazid drop test for control of domiciliary treatment of tuberculosis. *Can Med Assoc J*. 1964;90:695–697.
13. Simkins J, Abbo LM, Camargo JF, Rosa R, Morris MI. Twelve-week rifapentine plus isoniazid versus 9-month isoniazid for the treatment of latent tuberculosis in renal transplant candidates. *Transplantation*. 2017;101:1468–1472.
14. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1235–1254.
15. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:204. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1550-y>
16. Chung SJ, Lee H, Koo GW, et al. Adherence to nine-month isoniazid for latent tuberculosis infection in healthcare workers: a prospective study in a tertiary hospital. *Sci Rep*. 2020;10:6462. [10.1038/s41598-020-63156-8](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63156-8)
17. Gallardo CR, Gea Velázquez de Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ, Rigo Medrano MV, Aranaz Andrés JM. Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa. *Aten Primaria*. 2014;46:6–14.
18. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*. 2010;15:603–622. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63156-8>
19. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1863–1870.

20. Pina-Gutiérrez JM, Ferrer-Traid A, Arias C, Sala-Farré MR, López-Sanmartín JL. Cumplimiento y efectividad del tratamiento de la infección tuberculosa con isoniazida durante 9 meses en una cohorte de 755 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:165-171.
21. Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:551-559.
22. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:701-707.
23. Ambrona de Marcos V, Bach Foradada P, Alsedà Graells M, et al. Cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de contactos de enfermos de tuberculosis. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2018;92:e201808057.
24. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010;90:695-704. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ecea8d>
25. Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, et al. Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg*. 1983;118:356-359. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1983.01390030086014>
26. Azevedo Matuck T, Brasil P, de Fátima Arruda Correa Alvarenga M, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc*. 2004;36:905. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.093>
27. Sayiner A, Ece T, Duman S, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1268-1271.
28. Apaydin S, Altiparmak MR, Serdengeçti K, Ataman R, Oztürk R, Ereğ E. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:501-505. <https://doi.org/10.1080/003655400458776>
29. Yıldız A, Server MS, Turkmen A, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1872-1875.
30. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q J Med*. 1991;78:145-153.
31. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation*. 1994;57:1683-1684.
32. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, Bhowmik D, Tiwari SC. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol*. 2004;36:425-431. <https://doi.org/10.1007/s11255-004-6251-6>
33. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:99-108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2005.00103.x>
34. Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:634-637. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp489>
35. Kim S-H, Lee S-O, Park I-A, et al. Isoniazid treatment to prevent TB in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon- γ -releasing assay: an exploratory randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1567-1572. <https://doi.org/10.1093/jac/dku562>

How to cite this article: Grijota-Camino MD, Montero N, Luque MJ, et al. Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: A nurse-led program for screening and treatment. *Transpl Infect Dis*. 2021;00:e13603. <https://doi.org/10.1111/tid.13603>