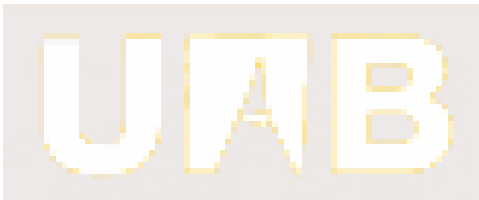
The background of the slide is a grayscale micrograph showing numerous rod-shaped bacteria, likely Mycobacterium tuberculosis, scattered across the field of view. The bacteria are thin, elongated, and some show a beaded appearance. They are set against a light gray background with some darker, out-of-focus spots.

**Vigilància de la infecció i malaltia
Tuberculosa en el personal sanitari
Hospitalari**

**Irma Casas Garcia
2009**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**Departament de Pediatria,
d'Obstetrícia i Ginecologia i de
Medicina Preventiva**



**Universitat
Autònoma
de Barcelona**

**Vigilància de la infecció i malaltia tuberculosa en el
personal sanitari hospitalari**

**Irma Casas Garcia
2009**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de
Medicina Preventiva

Vigilància de la infecció i malaltia tuberculosa en el
personal sanitari hospitalari

Tesi presentada per
Irma Casas García per optar
al grau de Doctora
per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directors de la Tesi

Dra. María Esteve Pardo

Dr. Juan Ruiz Manzano

Bellaterra, octubre de 2009

Als meus estimats **JuanFra** i **Mireia**.

Als meus pares **Josep** i **Encarna**.

Agraïments

Al llarg de la realització d'aquest treball, he pogut comprovar que escriure és una tasca molt difícil, i encara molt més quan s'han d'expressar sentiments. Però crec que haig d'aprofitar aquest moment per poder donar les gràcies a totes les persones que m'han ajudat d'una manera o altra a la realització d'aquesta tesi.

En primer lloc vull agrair a la Maria Esteve i a en Joan Ruiz, directors d'aquesta tesi, que amb la seva perseverança i ànim en els moments més difícils, m'han ajudat a no perdre la esperança de veure el final d'aquest moment. Moltes gràcies per estar al meu costat sempre que us he necessitat i per la vostra confiança en tot moment.

També vull donar les gràcies als companys de la Unitat de Medicina Preventiva, com la Dora Rodríguez, i als altres companys que han estat al meu costat durant aquests anys, com la Merche Hinojosa, la Maite Gallego, i la Rosa Guerola. També als companys de la Unitat de Prevenció de Riscos Laborals, sobretot a la Silvia Pecero i la Carme Corral. Moltes gràcies per la vostra col·laboració en tots aquests anys.

A en Jose Domínguez i a la Irene Latorre, per la seva inestimable ajuda i col·laboració en tot moment, i també a la Cristina Prat, per tot el que he après de cadascun d'ells. De la mateixa manera a en Jose Mari Manterola, pel temps que vàrem treballar junts.

A en Pep Roca, per la seva ajuda metodològica en determinats moments de dubtes que anaven apareixent.

A la Isabel Andrés, per la seva participació en una part d'aquesta tesi i pel temps que hem treballat juntes.

A tots els companys del Servei de Microbiologia i del Servei de Pneumologia, per la seva col·laboració en un moment o altre d'aquest treball.

Als meus pares, per tot el que m'han ensenyat al llarg de la meua vida, per la seva paciència (que se que ha estat molta), i pel seu recolçament en tot moment. En especial al meu pare, que segur que estarà gaudint d'aquest moment.

A en JuanFra i a la meua filla Mireia, per la seva ajuda incondicional, per estar sempre al meu costat i per la seva alegria i felicitat d'estar junts en tot moment. Però sobretot perquè se que estaran contents de veure finalitzada aquesta tesi.

Als meus germans i familiars, dels que també he après moltes coses, i pel temps que hem deixat d'estar junts durant la realització d'aquesta tesi. En especial al meu germà Xavier, perquè va ser qui va iniciar l'estudi dels casos de TB en el personal sanitari.

A tots els treballadors de l'hospital que han participat de forma directa e indirecta en aquest estudi.

Són moltes les persones a qui tinc que agrair, i que no m'agradaria deixar de posar en aquest apartat. Per aquest motiu, us dic a tots: Gràcies. Gràcies a tots els que m'heu ajudat al llarg d'aquesta tesi.

Índex

Índex

Resum	1
Articles que ha generat aquesta tesi (annexa)	5
1. Introducció	7
1.1. Epidemiologia	7
1.1.1. Situació actual de la tuberculosi en el món i a Catalunya: La tuberculosi com a malaltia reemergent.	7
1.1.2. La tuberculosi a l'Hospital Germans Trias i Pujol i evolució en els darrers anys.	11
1.1.3. La tuberculosi com a malaltia professional en personal sanitari.	12
1.1.3.1. Record històric	12
1.1.3.2. Situació actual de la incidència de la tuberculosi i de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.....	14
1.2. Patogènia i mecanismes de transmissió de la TB als hospitals.	18
1.2.1. Patogènia.....	18
1.2.2. Mecanismes de transmissió de la TB	18
1.2.2.1. Risc d'exposició.	19
1.2.2.2. Risc d'infecció (risc de transmissió).	20
1.2.2.3. Risc de progressió a malaltia tuberculosa activa.	20
1.3. Programa de control de la TB als hospitals.....	21
1.3.1. Mesures organitzatives	21
1.3.2. Mesures estructurals.....	23
1.3.3. Mesures personals: Equips de protecció individual (EPI).	23
1.3.4. Vigilància del treballadors sanitaris.....	24
1.3.4.1. Programa de Vigilància del treballadors sanitaris.	24
1.3.4.2. Diagnòstic de la infecció tuberculosa.	27
1.3.4.2.1. Prova de la Tuberculina (PT).....	27
1.3.4.2.2. Nous mètodes diagnòstics: Tècniques de detecció "in vitro" de l'alliberació de l'interferó gamma (IFN- γ).	28
1.3.5. Vacunació amb BCG	30
2. Justificació de la tesi.....	33

3. Hipòtesis d'estudi.....	36
4. Objectius.....	38
4.1. Objectiu general	38
4.2. Objectius específics	38
5. Objectiu 1.....	40
5.1. Estimar la prevalença basal de la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats.....	41
5.1.1. Metodologia:	41
5.1.1.1. Disseny de l'estudi:	41
5.1.1.2. Població d'estudi	41
5.1.1.3. Variables de l'estudi:	42
5.1.1.4. Anàlisi estadística:	43
5.1.2. Resultats:	44
5.1.2.1. Descripció de la població d'estudi	44
5.1.2.2. Anàlisi dels factors de risc de la PT positiva basal.....	49
5.1.2.2.1. Anàlisi univariant.....	49
5.1.2.2.2. Anàlisi multivariant.....	51
5.2. Estimar la incidència de la infecció tuberculosa en els treballadors sanitaris i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica.....	52
5.2.1. Metodologia.....	52
5.2.1.1. Disseny:	52
5.2.1.2. Població d'estudi.....	52
5.2.1.3. Variables de l'estudi.....	53
5.2.1.4. Anàlisi estadística.....	54
5.2.2. Resultats.....	54
5.2.2.1. Descripció dels participants en l'estudi.....	54
5.2.2.2. Incidència d'Infecció tuberculosa.....	56
5.3. Discussió.....	64
5.3.1. Prevalença d'infecció tuberculosa.....	64
5.3.2. Incidència d'infecció tuberculosa.....	65
5.3.3. Evolució de la prevalença e incidència de la IT	66
5.3.4. Limitacions.....	67
5.3.5. Conclusions.....	69

5.3.6. Recomanacions.....	69
6. Determinar la incidència de TB en el col·lectiu sanitari i descriure les característiques clíniques i epidemiològiques.....	71
6.1. Metodologia:.....	71
6.1.1. Disseny de l'estudi:.....	71
6.1.2. Població d'estudi.....	71
6.1.3. Variables d'estudi:.....	71
6.1.4. Font d'informació.....	72
6.1.5. Anàlisi estadístic.....	72
6.2. Resultats.....	73
6.2.1. Característiques epidemiològiques.....	73
6.2.2. Característiques clíniques.....	74
6.2.3. Incidència de tuberculosi en el personal sanitari de l'hospital...	75
6.2.4. Comparació de la incidència amb la població general.....	77
6.3. Discussió.....	79
7. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.....	84
7.1. Metodologia:.....	84
7.1.1. Disseny de l'estudi.....	84
7.1.2. Població d'estudi.....	84
7.1.3. Variables de l'estudi.....	85
7.1.4. Metodologia de la recollida de dades i font d'informació.....	87
7.1.5. Anàlisi estadística:.....	87
7.2. Resultats:.....	88
7.2.1. Descripció de la població d'estudi.....	88
7.2.2. Acceptació i compliment del tractament global.....	91
7.2.3. Factors associats a l'acceptació inicial del TIT entre els treballadors de l'hospital.....	92
7.2.3.1. Anàlisi univariant:.....	92
7.2.4. Factors associats al compliment del TIT entre els treballadors de l'hospital.....	94
7.2.4.1. Anàlisi univariant.....	94
7.2.4.2. Anàlisi estratificat:.....	96
7.2.4.3. Anàlisi multivariant.....	99

7.3. Discussió.....	100
7.3.1. Acceptació i compliment del TIT en personal sanitari.....	100
7.3.2. Limitacions.....	103
7.3.3. Conclusions.....	103
7.3.4. <i>Recomanacions</i>	104
8. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN γ (Quantiferon-G-IT i T- ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.	107
8.1. Metodologia.....	107
8.1.1. Disseny de l'estudi.....	107
8.1.2. Població d'estudi.....	107
8.1.3. Recollida d'informació i variables.....	107
8.1.4. Prova de la tuberculina.....	108
8.1.5. T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB-GOLD <i>In Tube</i> i Test d'estimulació perllongada cel·lular.....	108
8.1.6. Anàlisi estadística.....	109
8.2. Resultats.....	109
8.2.1. Característiques dels participants.....	109
8.2.2. Anàlisi en els treballadors sense PT positiva prèvia.....	112
8.2.3. Anàlisi en els treballadors amb una PT positiva prèvia.....	112
8.2.4. Anàlisi en tota la població d'estudi.....	116
8.3. Discussió.....	121
9. Conclusions.....	127
10. Bibliografia.....	131
11. Annexa.....	141

Taules

Taula 1. Característiques dels treballadors amb prova de tuberculina realitzada a la Unitat de Medicina Preventiva (n= 2149), total i segons període d'estudi.	47
Taula 2. Factors de risc associats a la prova de la tuberculina positiva realitzada a la primera visita en 2149 treballadors de l'hospital. Anàlisi univariant	50
Taula 3. Factors de risc associats a la prova de la tuberculina positiva realitzada a la primera visita en 2149 treballadors de l'hospital. Anàlisi multivariant.....	51
Taula 4. Característiques dels treballadors inclosos en el seguiment de la PT ¹ (n= 614).....	55
Taula 5. Incidència d'infecció tuberculosa i interval de confiança del 95% als 4 anys segons diferents variables.....	58
Taula 6. Perill relatiu (PR) (IC95%) d'infecció tuberculosa. Anàlisi multivariant.....	63
Taula 7. Característiques epidemiològiques dels casos de tuberculosi en personal sanitari. HUGTiP 1988-2007.	74
Taula 8. Probabilitat acumulada de TB per 100.000 habitants per períodes quinquennals utilitzant la població exposada a meitat de període.	76
Taula 9. Raó d'incidència estandarditzada de TB en el personal sanitari de l'HUGTiP en comparació amb la població general de Catalunya.....	77
Taula 10. Característiques dels treballadors amb indicació de Tractament de la Infecció tuberculosa (n= 112).....	90
Taula 11. Acceptació inicial i compliment del tractament de la infecció tuberculosa (n= 112).....	91
Taula 12. Factors associats a l'acceptació de l'inici del tractament de la infecció tuberculosa. Anàlisi univariant	93
Taula 13. Factors associats al compliment del tractament de la infecció tuberculosa. Anàlisi univariant	95

Taula 14. Factors associats al compliment del tractament de la infecció tuberculosa. Anàlisi multivariant.....	99
Taula 15. Característiques dels participants a l'estudi (n=147)	111
Taula 16. Concordança entre la prova de la tuberculina, T-SPOT.TB i QFN-G-IT en els diferents grups de pacients (excloso els resultats indeterminats)	113
Taula 17 . Associació entre factors de risc de tuberculosi i resultats positius de la PT, T-SPOT.TB i QFN-G-IT. Anàlisi univariant.	118
Taula 18. Associació entre factors de risc de tuberculosi i resultats positius per T-SPOT.TB i QFN-G-IT en individus no vacunats amb BCG i amb PT positiva prèvia (n=70). Anàlisi univariant i multivariant.....	120

Figures

Figura 1. Taxes estimades d'incidència de Tuberculosis a nivell mundial 2007.....	9
Figura 2. Evolució de la Tuberculosis a Catalunya 1990-2007.....	11
Figura 3. Imatge sanatori	13
Figura 4. Mesures de control en que han de basar-se els Programes de Control d'infecció de la tuberculosi. (Yvette)	21
Figura 5 Treballadors de l'Hospital Germans Trias que consten al registre de la prova de tuberculina (PT) de la Unitat de Medicina Preventiva.....	45
Figura 6. Prevalença basal de PT positiva segons els període d'estudi.....	49
Figura 7. Corba de supervivència Kaplan-Meier de probabilitat de continuar amb la prova de tuberculina negativa en els treballadors sanitaris de l'hospital als 4 anys de seguiment.	57
Figures 8 - 13. Corbes de supervivència Kaplan-Meier de probabilitat de continuar amb la prova de tuberculina negativa en els treballadors sanitaris de l'hospital als 4 anys de seguiment segons grup d'edat, sexe, àrea de treball, estament professional, vacunació amb BCG i període.....	59-62
Figura 14. Nombre de casos de TB en personal sanitari de l'HUGTiP, 1988-2007.....	75
Figura 15. Probabilitat acumulada de TB en personal sanitari de l'HUGTiP. Anàlisi de tendència 1988-2007.....	76
Figura 16. Taxes estandarditzades de TB en el personal sanitari de l'HUGTiP i taxes de la població de Catalunya, 1988-2007	78
Figura 17. Compliment segons sexe i conversió recent.....	96
Figura 18. Compliment segons àrea de treball i conversió recent	97
Figura 19. Compliment segons torn de treball i conversió recent.....	97
Figura 20. Compliment segons estament professional i conversió recent..	98
Figura 21. Compliment segons anys d'activitat laboral i conversió recent .	98
Figura 22. Diagrama que resumeix la seqüència de l'estudi i els resultats. PT: prova de la tuberculina; QFN-G-IT: Quantiferon-TB Gold <i>in tube</i> ; POS: Positiu; NEG: Negatiu; IND: Indeterminat	115

Abreviatures

BCG	Bacille Calmette - Guérin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DE	Desviació estàndard
EPI	Equips de protecció individual
HEPA	High Efficiency Particulate Air
IC	Interval de confiança
IFN-γ	Interferó Gamma
IT	Infecció tuberculosa
MIR	Metge Intern Resident
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	Odds Ratio
PR	Perill relatiu
PT	Prova de tuberculina
RAH	Recanvis d'aire per hora
QFN-G-IT	Quantiferon-TB Gold <i>In Tube</i>
RIE	Raó d'incidència Estandarditzada
SE	Error estàndard
TB	Tuberculosi
TIT	Tractament de la infecció tuberculosa
UMP	Unitat de Medicina Preventiva
VIH	Virus de la Immunodeficiència humana

Resum

L'exposició a pacients amb tuberculosi (TB) activa està considerada com a un factor de risc laboral, i la malaltia tuberculosa es considera una malaltia professional en els treballadors sanitaris. Malgrat això, existeixen poques dades en relació a la seva magnitud en el nostre país, tant d'infecció com de malaltia, en aquest col·lectiu. Per altra banda, darrerament s'han desenvolupat diferents mètodes de quantificació de la resposta immune cel·lular per la detecció in vitro de l'alliberació d'interferó gamma (IFN- γ), i que poden tenir moltes avantatges respecte a la prova de la tuberculina (PT) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

L'objectiu principal d'aquest estudi ha estat conèixer la magnitud de la infecció i de la malaltia tuberculosa en el personal sanitari de l'Hospital Germans Trias i Pujol en les darreres 2 dècades, i analitzar també els factors de risc, tant d'infecció tuberculosa com de compliment del tractament de la infecció. Al mateix temps s'han volgut avaluar les proves de determinació in vitro d'alliberació d'IFN- γ pel diagnòstic de la infecció tuberculosa (IT) en el personal sanitari.

En el nostre hospital es realitza la vigilància mèdica dels treballadors potencialment exposats a TB mitjançant la realització periòdica de la (PT), de manera que es disposa d'un registre específic d'aquesta prova a la Unitat de Medicina Preventiva (UMP) des de l'any 1988.

Primer s'ha estimat la prevalença d'IT, la incidència de conversió de la infecció i s'han analitzat els factors de risc. S'han analitzat els factors de risc associats a la IT basal, i s'ha realitzat el mètode de Kaplan-Meier per estimar la probabilitat acumulada d'infecció tuberculosa als 48 mesos de seguiment. Posteriorment s'ha utilitzat un model de regressió de riscos proporcionals de Cox per estimar

el perill relatiu (hazard ratio) d'infecció tuberculosa. Dels 2149 treballadors amb PT realitzada a la primera visita a la nostra Unitat, la prevalença de PT positiva basal global ha estat del 25.7% amb un interval de confiança del 95% (IC 95%) de 23,8 a 27,4%. El major percentatge de PT positives ha estat en el període 1988-1992 (44,2%), mentre que ha estat menor en el període 2003-2007 (15,8%)($p < 0,0001$). L'anàlisi multivariant ha mostrat que la prevalença d'IT ha estat superior en els homes i en els vacunats amb BCG, que s'incrementa amb l'edat i amb els anys d'activitat laboral, i que l'estament professional amb menor prevalença basal ha estat el dels metges residents. Dels 1597 treballadors amb PT negativa a l'inici s'ha realitzat un seguiment posterior a 614 treballadors sanitaris (38,5%). La taxa d'incidència d'IT ha estat de 3,8 per 100 persones-any (IC 95% de 3,7 a 4,0), variant de 46,8 a l'any 1990 fins a 1,08 a l'any 2007. En el model final de Regressió de Cox s'ha trobat que els treballadors de les àrees d'alt risc tenen un risc d'IT 1,55 vegades superior que els de les àrees de baix risc (IC 95% de 1,05-2,27). Els MIR i personal d'infermeria, comparats amb els zeladors i tècnics, tenen un risc superior d'infecció no significatiu.

També s'ha estimat la incidència de malaltia tuberculosa en el personal sanitari de l'hospital en el mateix període (1988-2007) a partir de les dades de la UMP i del Servei de Pneumologia. S'ha calculat la probabilitat acumulada anual a partir dels casos nous de tuberculosi, i s'ha utilitzat com a denominador la població exposada anual. Per evitar les variacions anuals, els casos s'han agrupat en períodes de 5 anys. L'estudi de tendència entre els períodes estudiats s'ha analitzat amb la Regressió de Poisson. S'han comparat les dades amb les de la població general de 15 a 64 anys de Catalunya calculant la Raó d'incidència Estandarditzada (RIE) per TB en cada període quinquennal. Durant aquests 20 anys d'estudi es van detectar 22 casos de tuberculosi en personal sanitari, 8 (36,4%) eren homes, amb una edat mitjana de 29 anys (rang de 21-46 anys). El 36,4% dels casos han estat MIR i un 45,5% eren personal d'infermeria. Pràcticament el 50% dels casos treballaven a urgències. La incidència anual per períodes quinquennals ha variat de 164,18 per 100.000 habitants en el període 1988-1992 a 12,01 per 100.000 en el darrer període 2003-2007 ($p = 0,00019$). S'ha observat un excés d'incidència de TB

estadísticament significativa en el període 1988-1992 (RIE de 2,64; IC del 95% de 1,44 a 4,78).

Per altra banda, s'ha analitzat l'acceptació i el compliment amb el tractament de la infecció tuberculosa (TIT) en 112 treballadors que complien amb els criteris d'indicació del TIT, en el període de 1996 a 2007. Van acceptar iniciar TIT 36 treballadors (32,1%, IC del 95% de 23,9 a 41,2%). D'aquests 36 treballadors, 30 van realitzar com a mínim 6 mesos de TIT (compliment del 26,8%, IC del 95% de 19,2 a 35,5%). L'adherència al tractament va ser del 83,3% (30/36). El major percentatge de compliment ha estat en els treballadors amb conversió recent, en els homes, en els metges (respecte als altres estaments) i en els treballadors del torn de nit (respecte al torn de matí).

Per últim, s'han avaluat les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T-ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la IT en el personal sanitari. Per aquest objectiu s'ha realitzat un estudi transversal durant el període de novembre de 2004 fins a juliol de 2005. S'ha realitzat l'anàlisi de concordança de les proves amb el coeficient Kappa (k) i s'ha utilitzat un model de regressió logística per analitzar els factors de risc associats a cada prova. Van participar a l'estudi 147 treballadors de l'hospital, dels quals 23 (15,6%) havien estat vacunats amb BCG i 95 treballadors (64,6%) tenien una PT positiva prèvia realitzada. Entre els 52 treballadors amb una PT prèvia negativa o realitzada per primera vegada, 8 (15,4%) van tenir un resultat positiu i 44 (84,6%) un resultat negatiu. El nombre de resultats positius per a T-SPOT.TB va ser de 12/52 (23,1%), i per QFN-G-IT, de 9/52 (17,3%). Es va trobar una concordança global (κ) entre T-SPOT.TB i QFN-G-IT amb la PT de 0,754 i 0,929 respectivament. En les persones amb PT positiva prèvia, el T-SPOT.TB i el QFN-G-IT van ser negatius en el 51,6% (49/95) i en el 62,1% (59/95) respectivament, i la concordança (K), inclosos aquests casos, va disminuir a 0,321 i 0,288 respectivament. Es va trobar una associació entre el resultat positiu en una prova d'IFN- γ i el grau d'exposició. Entre els treballadors amb una PT positiva prèvia i no vacunats amb BCG, es va realitzar un test d'estimulació cel·lular perllongada a 24 treballadors sanitaris amb proves d'IFN- γ negatives. En 14 casos la prova no va ser vàlida, en 8 la resposta va ser

negativa i en 2 va ser positiva. Això suggereix que aquests 2 treballadors van ser infectats per *M. tuberculosis* en algun moment en el passat.

Aquests resultats proporcionen suficients dades que donen suport a què encara existeix risc de tuberculosi d'origen ocupacional en els treballadors sanitaris de l'hospital. Aquest risc, avaluat tant en infecció tuberculosa com en malaltia tuberculosa ha disminuït al llarg del període estudiat. Una de les causes d'aquesta disminució es pot atribuir a la disminució de la incidència de TB en la població atesa l'hospital. Una altra causa també es pot atribuir a la millora en les mesures de prevenció i control de transmissió nosocomial realitzades a l'hospital. El compliment global amb el tractament de la infecció ha estat baix. Les proves de detecció in vitro de la IT poden ser de major utilitat en els treballadors sanitaris, a qui està indicat realitzar proves seriades, ja que no estan relacionades amb la vacunació prèvia amb BCG ni amb els micobacteris ambientals. Al mateix temps, al estar més associades amb l'exposició laboral, aquestes proves poden ser més indicatives d'infecció recent, important a l'hora de valorar el TIT.

ARTICLES QUE HA GENERAT AQUESTA TESI (ANNEXA)

Article 1

Tuberculosis en personal sanitario de un hospital general.

X. Casas, J.Ruiz-Manzano, I. Casas, F. Andreu, J. Sanz, N. Rodriguez, A. Marin, C. Prat, M. Esteve.

Medicina Clínica (Barc) 2004; 122(19:741-743)

Article 2

Evaluation of Interferon – Gamma release Assays in the Diagnosis of Recent Tuberculosis Infection in Health Care Workers

I. Casas, I. Latorre, M. Esteve, J. Ruiz-Manzano, D. Rodríguez, C. Prat, I. Garcia-Olive, A. Lacoma, V. Ausina, J.Domínguez

PloS ONE 4(8): e6686. doi: 10.1371/journal.pone.0006686

Introducció

1. Introducció

1.1. Epidemiologia

1.1.1. Situació actual de la tuberculosi en el món i a Catalunya: La tuberculosi com a malaltia reemergent.

La tuberculosi (TB) és una malaltia amb una presència constant en la història de la humanitat. La paleopatologia ha permès, a partir de l'estudi de restes humans, trobar evidències que suggereixen que ja es trobava present uns 5.000 anys abans de Crist a Europa, i a partir de l'estudi de mòmies egípcies, uns 1000 anys abans de Crist. Inclòs a Amèrica, s'han trobat les seves petges, a partir de l'estudi d'una mòmia precolombina (cultura Nazca del Perú, 200-800 anys A.C.¹).

En el segle XIX la TB va patir un increment important, malgrat que la manca d'estadístiques fiables abans del segle XX, impedeix conèixer exactament les seves taxes. Durant el segle XX, amb les millores socioeconòmiques va començar la declinació de la malaltia que va ser més important a partir de l'any 1950, amb l'aparició de fàrmacs eficaços pel seu tractament.

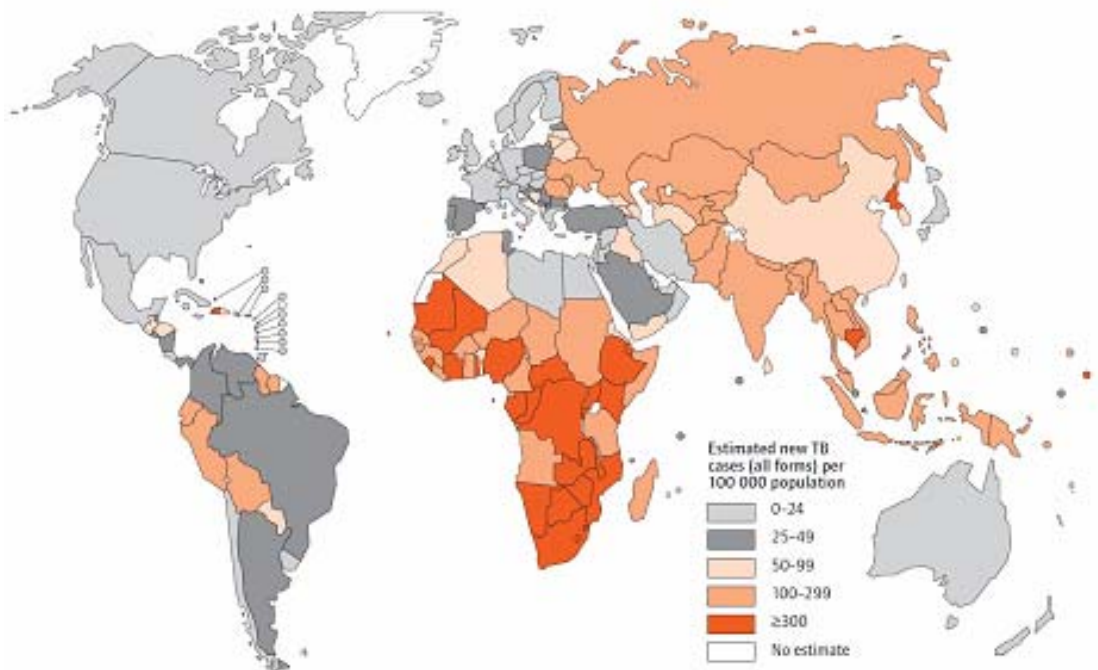
Però a finals dels anys 1980 va haver un increment de la incidència de TB, primer a EEUU i després a tot el món, de manera que a l'any 1993 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) la va declarar com a una malaltia reemergent ². L'objectiu d'aquesta mesura era cridar l'atenció sobre una malaltia que, malgrat tenir un tractament eficaç, encara no s'havia pogut controlar. Les causes d'aquest increment són ben conegudes: l'aparició de la pandèmia del VIH, el desmantellament progressiu de les estructures

específiques per a l'assistència i el control de la TB, l'emigració de persones procedents de països on la prevalença d'infecció tuberculosa era alta i la relaxació dels professionals sanitaris en relació a les mesures de prevenció i control. Les estratègies que es van establir per aconseguir el control de la TB van ser la detecció de al menys el 70% dels casos de TB i la curació de al menys el 85% dels casos.

A l'any 2000 es va crear la Aliança "Stop TB" per accelerar l'acció social i política dirigida a aturar la propagació de la TB. Això ha suposat l'elaboració de Plans Mundials amb el compromís de que la taxa d'incidència de TB s'aturi i comenci a disminuir l'any 2015 i que deixi de ser considerada un problema de salut pública cap a l'any 2050.

Actualment representa una causa important de malaltia i de mortalitat en tot el món, especialment a Àsia i Àfrica, on es produeixen el 95% dels casos de TB i el 98% de les morts per TB. Segons estimacions de la OMS, a l'any 2007 es van produir 9,27milions de casos nous (139 per 100.000 habitants), dels quals el 55% dels casos van ser a Àsia i el 31% a Àfrica subsahariana. El nombre estimat de morts va ser de 1,4 milions, dels quals 456.000 estaven infectats pel VIH³. Pràcticament la totalitat dels malalts amb TB es concentren en 22 països, on el 75% dels casos afecten a la població activa i conseqüentment la TB constitueix un greu problema sanitari i econòmic (Figura 1). S'estima que un terç de la població mundial està infectada per *M. tuberculosis*, representant el reservori de la malaltia. Malgrat que el nombre absolut de casos incidents de TB està augmentant, degut al creixement de la població, actualment la taxa d'incidència mundial sembla que està disminuint lentament (menys del 1% a l'any) en totes les regions de la OMS excepte a la Regió Europea on es manté estable.

Figura 1. Taxes estimades d'incidència de Tuberculosis a nivell mundial 2007.



Font: Who report 2009.

A la Regió Europea, l'any 2006 es van registrar 422.830 casos de TB, que corresponen a una mitjana de 48 casos per 100.000 habitants, amb una gran variabilitat entre països. Les taxes més altes es van registrar a l'Europa oriental, sobre tot a la antiga Unió Soviètica⁴. Espanya és després de Portugal el segon país d'Europa Occidental amb més incidència de TB i amb més prevalença d'infecció pel VIH entre els casos de TB.

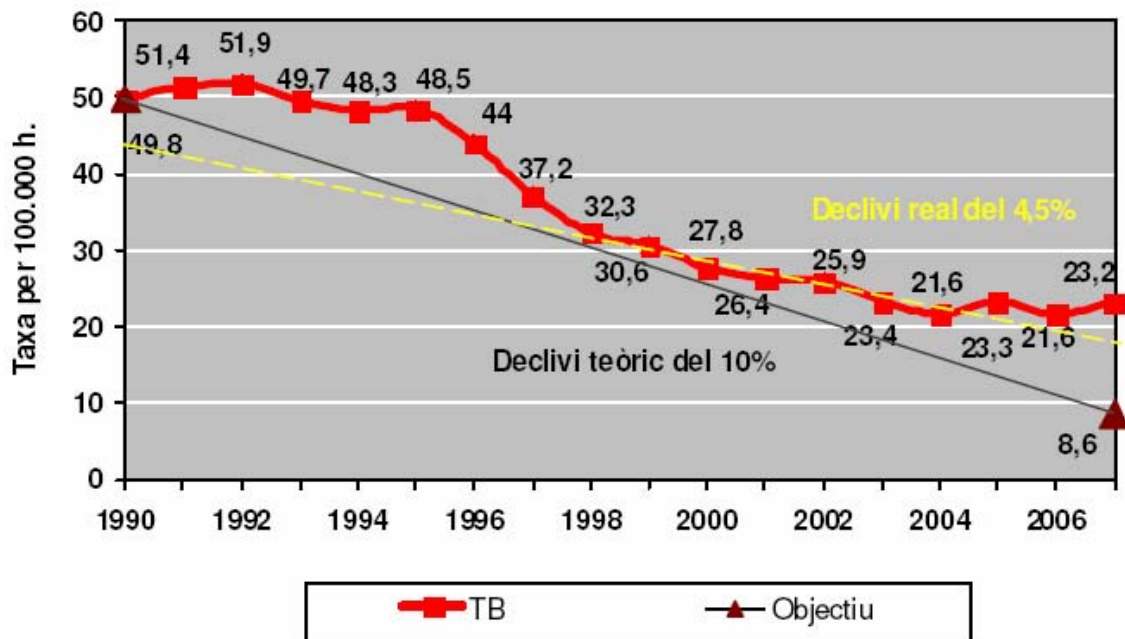
A Espanya, segons dades aportades per la Red nacional de Vigilància Epidemiològica⁵ la taxa global de TB ha estat de 18,2 per 100.000 l'any 2007. L'evolució de la TB respiratòria segueix una tendència decreixent des de l'any 1999 fins l'any 2004, amb una tendència a la estabilització posteriorment. Malgrat que s'ha produït una important millora en la notificació de la malaltia en els darrers anys, és possible la existència encara d'una infradeclaració a nivell global, ja que les estimacions de la OMS per a Espanya per l'any 2007

mostraven una incidència de 30 casos per 100.000 habitants, amb una taxa de detecció del 56%.

L'any 2007 a Catalunya es van registrar 1.674 casos de TB, el que correspon a una taxa de 23,2 casos per 100.000 habitants⁶. Des de l'any 1997 la davallada de la tuberculosi ha estat regular i superior al 5% anual, una davallada que es considera espontània. Aquesta tendència descendent es trenca per primera vegada l'any 2005, i per segona vegada el 2007, i s'assoleix una taxa similar a la que hi havia fa 2 anys. Des de l'any 2000 fins al 2006, el declivi anual mitjà de la tuberculosi ha estat només del 3,2% (Figura 2). Més de la tercera part dels casos són persones nascudes fora d'Espanya i, durant el període 1996-2007, aquesta proporció s'ha multiplicat per més de set i ha passat del 6,1% al 43,7%. Entre les persones nascudes fora d'Espanya, les més nombroses són les nascudes al Marroc i Bolívia (17,8%), Pakistan (10,4%), Romania (6,3%), Equador (5,6%), Perú (4,7%) i Gàmbia (3,7%). La taxa de tuberculosi és més de 4 vegades superior en les persones estrangeres (68,6 per 100.000 habitants) que en els autòctons (15,5 per 100.000 habitants). Els factors de risc de malaltia tuberculosa més freqüents són el tabaquisme (32,1%), la precarietat social (27,3%), l'alcoholisme (15,4%), la infecció pel VIH (7,5%) i la diabetis (5,6%).

En els casos de TB pulmonar bacil·lífera, la mediana del retard diagnòstic, entesa com la diferència entre la data d'inici de símptomes i la d'inici de tractament, és superior a un mes (44 dies), augmenta amb l'edat i és superior en homes i en població autòctona.

Figura 2. Evolució de la Tuberculosi a Catalunya 1990-2007.



Font: Informe Tuberculosis a Catalunya, 2007.

1.1.2. La tuberculosi a l'Hospital Germans Trias i Pujol i evolució en els darrers anys.

L'Hospital Germans Trias i Pujol és un hospital de tercer nivell amb una població de referència de 700.000 habitants (Barcelonès Nord i Maresme). Consta de 630 llits, mèdics i quirúrgics i consta de un hospital de VIH de dia. Actualment tracta una mitjana de 50 malalts de tuberculosi a l'any, malgrat que l'evolució ha estat molt diferent en tot el període estudiat.

L'hospital consta actualment de uns 2495 treballadors, entre els que s'inclou personal mèdic i d'infermeria, zeladors i personal administratiu i d'ofici. És també un hospital on es realitza formació MIR des de l'any 1985, amb una plantilla de MIR actualment de 200 especialistes en formació.

Per altre banda també és un hospital universitari, amb una Unitat Docent de la Universitat Autònoma de Barcelona, amb una formació pregraduada des del tercer any universitari i on també realitzen pràctiques estudiants de diferents escoles d'infermeria.

La declaració de casos de TB a l'hospital ha passat de 150 casos a l'any a principis dels anys 90, fins a 44 casos actualment a l'any 2007. D'aquests 44 casos, 28 presentaven TB pulmonar, dels quals 18 eren bacil·lífers (64,3%), un 47,7% eren nascuts fora de l'estat espanyol i 15,9 un % tenien infecció pel VIH. L'estudi de la sensibilitat en 43 casos va mostrar resistència en 7 casos (16,3%).

L'evolució de les taxes de TB a la població de referència també ha variat al llarg del període estudiat. L'any 2007 la taxa a la població del Barcelonès Nord i Maresme ajustada va ser de 23,4 per 100.000 habitants (taxa a Catalunya de 23,2 per 100.000), i superior a la ajustada per l'any 2006 (18,3 per 100.000). La taxa bruta del 2007 correspon a 26 per 100.000 habitants (182 casos de TB)⁶. A l'any 1992, la taxa bruta d'incidència era de 45,9 per 100.000 habitants.

1.1.3. La tuberculosi com a malaltia professional en personal sanitari.

1.1.3.1. Record històric

Entre els riscos laborals dels professionals sanitaris, el risc biològic és el més conegut des de fa temps. A principis del segle XX, l'escarlatina i la diftèria representaven aproximadament la meitat de totes les infeccions tractades als hospitals, i prop del 5% del personal sanitari adquiria aquestes infeccions degut a la seva exposició laboral⁷.

El crèdit al primer reconeixement de la contagiositat de la TB es dona a Aristòtil d'Estagira (384-322 a.c.) que va reflexionar el següent¹:

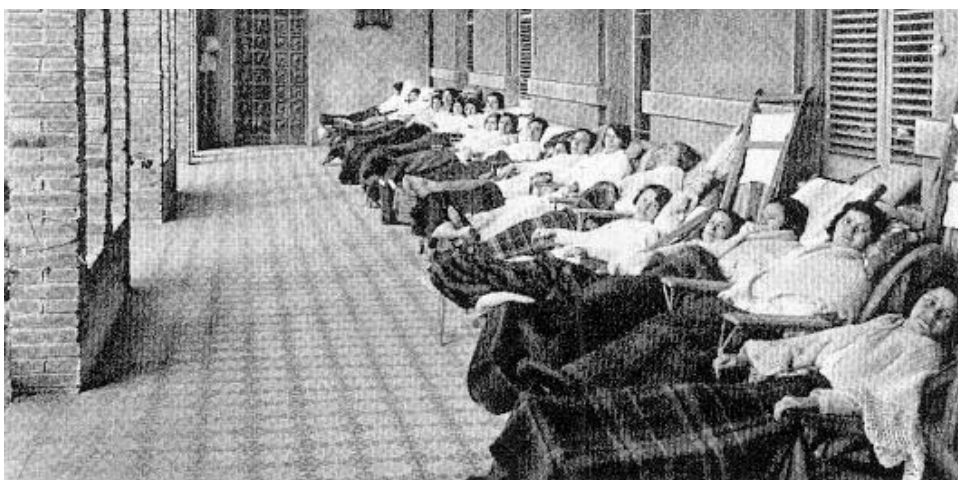
“Perquè les persones que estan a prop dels físics o de malalts amb oftalmia o de sarna contrauen el mateix mal, en canvi, això no succeeix amb la hidropesia, la febre, l'apoplexia i tantes

d'altres malures?. En el cas de la tisi és degut al fet que l'alè es malsà i pesat i transmet la malaltia perquè en aquest aire hi ha alguna cosa mòrbida”.

La confirmació rotunda sobre la naturalesa transmissible de la TB va ser aportada pel descobriment del germen causal de la malaltia, degut al bacteriòleg alemany Robert Koch (1843-1910) a l'any 1882. Aquest reconeixement del bacil de Koch com a agent causal de la TB va tenir dues conseqüències: l'aïllament dels malalts perquè la seva expectoració era la principal font de contagi, i l'intent de trobar formes de tractament eficaç, mitjançant fàrmacs específics que destruïssin els bacils o estimulants les pròpies defenses de l'individu per lluitar contra els gèrmens.

La certesa de que l'atenció als malalts amb TB pot representar un risc per la salut dels treballadors sanitaris, tal i com ho coneixem actualment, és relativament recent, aproximadament de la dècada dels anys 50 del segle passat. Segons explica Kent Sepkowitz⁸ en la seva revisió històrica de la TB i els professionals sanitaris, durant molts anys diversos autors descartaven la idea de la existència d'aquest risc, i inclòs, consideraven als sanatoris de malalts (Figura 3) amb TB com a llocs molt segurs.

Figura 3. Fotografia del llibre “L'Hospital de L'Esperit Sant, un exemple de l'evolució assistencial a Catalunya”



Hospital Sanatori de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramanet.
Pavelló de dones. Galeria de cura.

A l'any 1909, Williams va publicar un estudi on relatava que en el seu hospital a Londres, després d'haver-ne tractat més de 15.000 malalts amb TB, cap metge o infermera havia desenvolupat la malaltia. A l'any 1930, Baldwin, director del sanatori Trudeau, tampoc va constatar cap cas de TB entre els seus treballadors durant 45 anys i va anomenar "phthisiophobia" per descriure la por al contagi de TB entre els treballadors. Afortunadament aquesta teoria es va començar a posar en dubta en estudis posteriors, inicialment realitzats en estudiants d'infermeria i després en estudiants de medicina. A l'any 1953, Mikol va calcular el risc relatiu de TB segons el lloc de treball a l'hospital. Els treballadors amb contacte directe amb el malalt, com infermeres i tècnics, tenien un risc de desenvolupar tuberculosi entre 8-10 vegades més alt que els altres treballadors de la mateixa institució però sense exposició directa al malalt⁸.

1.1.3.2. Situació actual de la incidència de la tuberculosi i de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

A partir de l'any 1950, amb la introducció de la isoniacida i de les millores socioeconòmiques, va disminuir la incidència de TB a la població general, i consegüentment també en els treballadors sanitaris. Això va anar acompanyat d'una disminució de la preocupació per la seguretat de la salut del personal sanitari.

Al anys 80, juntament amb la relaxació de les mesures de prevenció i control de la TB, va sorgir la infecció pel VIH i això va suposar un increment de la incidència de TB en la població. Es van començar a descriure brots de transmissió nosocomials de TB als EEUU, alguns d'ells relacionats amb la transmissió de TB multirresistent en malalts i en personal sanitari. Molts dels malalts i algun personal sanitari era portador del VIH i això va fer que la malaltia progressés en ells de forma ràpida amb una elevada taxa de letalitat⁹⁻¹¹. Al nostre país es reconeix per primera vegada un brot de TB multirresistent en una unitat amb malalts amb infecció pel VIH a un hospital de Madrid¹². Aquest brot es va iniciar l'any 1991 i va continuar fins l'any 1995 afectant a 48 pacients amb infecció pel VIH i a un treballador sanitari també infectat pel VIH. La

letalitat va ser del 97,8% i la incidència de conversió en el personal sanitari durant el període de 30 mesos va ser del 26%.

Els factors que van facilitar la transmissió nosocomial de TB en aquests brots van ser el retard en la sospita diagnòstica i diagnòstic tardà dels casos de TB multirresistent, la manca d'aïllament dels malalts, el retard en l'inici del tractament i la manca d'utilització d'equips de protecció respiratòria per part del personal sanitari¹³. Degut a tot això va tornar la preocupació pel control de la TB als hospitals amb l'elaboració de guies pel seu control, com les guies dels CDC als EEUU dels anys 1990 i 1994 amb la seva darrera revisió a l'any 2005¹⁴⁻¹⁶. Hi han estudis posteriors que estudien l'efecte de la implementació de les mesures del control de la infecció tuberculosa als hospitals, i suggereixen una disminució de la transmissió nosocomial de la TB¹⁷⁻¹⁹. Però degut a la implantació conjunta d'aquestes mesures, es desconeix l'impacte individual de cada una d'elles.

En una revisió recent d'estudis observacionals es va trobar que en els països d'elevada renda, un 24% del personal sanitari tenia infecció tuberculosa, amb una elevada variabilitat (del 4 al 46%). Tots els estudis van mostrar que el personal sanitari exposat a malalts amb TB tenia un risc d'infecció tuberculosa superior al de la població general²⁰. En països de baixa renda econòmica la prevalença mitjana d'infecció va ser del 63% (rang del 33 al 79%). Per altra banda la incidència d'infecció de TB en el personal sanitari era del 1,1% (0,2-12%) en els països d'alta renda, mentre que en els països de baixa renda era del 5,8% (rang del 0-11%). Aquesta revisió també va mostrar que les taxes de TB activa en els treballadors sanitaris eren superiors a les de la població general en tots els països, malgrat que els resultats eren més variables en els països d'elevada renda. Aquesta variabilitat d'infecció i malaltia l'atribueixen a les diferències d'exposició a malalts amb TB estimat pel nombre anual de casos de TB ingressats en els centres sanitaris i, a la presència o absència de mesures de control adequades de transmissió nosocomial.

Actualment hi han estudis que reconeixen que en aquells centres on s'han aplicat les mesures de control, el risc de contraure TB en personal sanitari és

molt semblant al de la comunitat on resideixen^{21, 22}. Aquesta consideració té importància en països amb limitació de recursos econòmics i elevada incidència de TB, on el risc ocupacional de TB en personal sanitari continua sent superior al de la població general, com a Turquia^{23, 24}, Romania²⁵, Estonia²⁶, Mèxic²⁷ o Corea del Sud²⁸. Per altra banda, en una revisió recent d'estudis d'infecció tuberculosa en personal sanitari a països de baixa incidència de TB, els autors conclouen que encara existeix risc alt de TB en aquells col·lectius de treballadors que realitzen la seva activitat laboral en determinades àrees de risc²⁹. Darrerament s'han realitzat estudis que combinen mètodes d'investigació epidemiològica convencional amb els mètodes d'epidemiologia molecular que permeten diferenciar els casos de TB en personal sanitari per reactivació d'una infecció antiga, dels casos de TB per transmissió recent³⁰⁻³². Roland Diel³⁰ revisant tots els casos de TB a Hamburg (Alemanya) des de l'any 1997 fins a l'any 2002, va mostrar que la transmissió recent era superior en el personal sanitari, demostrant un risc superior d'adquisició ocupacional. En el nostre país es va realitzar un estudi d'un brot de *M. bovis* multirresistent en malalts amb infecció pel VIH a un hospital de Madrid. La investigació epidemiològica combinada amb la epidemiologia molecular va demostrar la transmissió nosocomial i la transmissió entre diferents hospitals³³.

El risc de transmissió de TB en personal sanitari depèn actualment del tipus de centre hospitalari, de la incidència de TB a la comunitat, de les característiques de la població atesa, de les característiques intrínseques del personal sanitari exposat, de l'àrea de treball i de l'aplicació i compliment de les mesures de prevenció i control per part del treballadors¹⁶. En els països amb baixa incidència de TB, part de l'increment del risc en personal sanitari podria explicar-se al retard diagnòstic dels malalts amb TB en els centres sanitaris. A EEUU l'any 2002 es va descriure un brot nosocomial pel retard diagnòstic de dos malalts amb TB i que van transmetre la infecció a 14 malalts i a 5 treballadors de l'hospital³⁴.

Per altra banda, s'ha de tenir en compte que una causa de l'increment de TB en el personal sanitari de països de baixa incidència de TB pot ser degut a

l'increment de sanitaris immigrants procedents de països amb una elevada prevalença d'infecció tuberculosa. En aquest sentit, cal destacar un estudi realitzat l'any 2002 a la zona del sud-est de Londres, on es va trobar que, de 372 malalts notificats de TB, 25 eren treballadors sanitaris (6,7%)³⁵. Un altre estudi realitzat a New York³⁶ a l'era de declinació de la TB a la població general, va mostrar que el percentatge de TB en personal sanitari no va disminuir, sinó que va passar del 2,5% al 4%. En ambdós estudis l'increment va ser sobre tot en personal sanitari immigrant de països amb elevada prevalença d'infecció tuberculosa.

En altres ocasions és el propi treballador sanitari amb malaltia tuberculosa el que produeix la transmissió de la infecció a altres treballadors sanitaris i a pacients atesos per ell³⁷⁻³⁹. Molts d'aquests casos ha estat per no haver realitzat al treballador la prova de la tuberculina a l'inici de l'activitat laboral o perquè malgrat que el treballador presentava la prova de la tuberculina positiva no va voler realitzar el tractament de la infecció tuberculosa.

En el nostre país, hi han pocs estudis que hagin analitzar la incidència de infecció i o malaltia TB en personal sanitari. La majoria dels estudis analitzen la prevalença d'infecció tuberculosa⁴⁰⁻⁴². Zarzuela⁴³ va realitzar un estudi de conversió tuberculínica en el personal sanitari de l'Hospital Universitari Puerta del Mar de Cadis des de l'any 1989 a l'any 1996. Va concloure que hi havia un increment en els treballadors d'àrees de risc per la TB. Lainez⁴⁴, l'any 1999 i Esteban⁴⁵ l'any 2001 van demostrar un increment de conversió de la PT en estudiants d'infermeria, i que era superior a la de la població general. Per altre banda, només l'estudi realitzat al nostre hospital l'any 2002 va analitzar la magnitud dels casos de TB en el personal sanitari en el nostre país⁴⁶

Actualment la TB en personal sanitari es considera una malaltia professional, sempre que no es demostrï altra forma de contagi no laboral (RD 1299/2006, de 10 de noviembre). És important que aquesta malaltia es declari com a professional, no només pel control epidemiològic que suposa per la comunitat, sinó també per l'avantatge econòmic d'aquesta contingència pel treballador en cas d'incapacitat temporal⁴⁷.

1.2. Patogènia i mecanismes de transmissió de la TB als hospitals.

1.2.1. Patogènia.

La TB és una malaltia transmissible produïda per espècies del gènere *Mycobacterium*. Les espècies agrupades en el grup *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. Tuberculosis*, *M africanum*, i *M. bovis*) són els agents causants de TB a l'home. En el nostre medi *M. tuberculosis* és l'agent etiològic habitual, ja que l'espècie africana és excepcional i la transmissió de *M. bovis* gairebé ha desaparegut pel fet que el consum de productes lactis pasteuritzats s'ha generalitzat.

La TB es transmet per via aèria per petites gotetes o nuclis de Wells (de 1 a 5 µm de diàmetre), que poden romandre suspeses a l'aire durant molt de temps i tenen tendència a dipositar-se en els alvèols quan són inhalats. Un cop en els alvèols els microorganismes comencen a multiplicar-se i són ingerits pels macròfags alveolars i portats als nòduls limfàtics regionals on poden continuar amb la seva proliferació i la seva extensió per tot el cos. Generalment, entre 2 i 10 setmanes després de la infecció inicial per *M. tuberculosis*, en persones immunocompetents, la resposta immune cel·lular limita la seva multiplicació i l'extensió dels bacils, però alguns romanen en estat latent durant molts anys. A aquesta condició se l'anomena infecció tuberculosa, on els pacients són asimptomàtics i no infecciosos. En general, les persones infectades tenen un risc d'un 10% de desenvolupar TB activa durant la seva vida. Aquest risc és superior en els primers 2 anys després de la infecció, on el risc és del 5%, i el 5% restant roman al llarg de la seva vida.

1.2.2. Mecanismes de transmissió de la TB

La via habitual de transmissió és l'aèria. La malaltia també es pot transmetre per via percutània per punció accidental en treballadors de laboratori.

A l'any 1962, Riley i col·laboradors van realitzar el primer experiment utilitzant conillets d'índies per demostrar que la TB es transmetia per l'aire⁴⁸. A partir d'aquest estudi es va desenvolupar l'anomenada equació de Wells-Riley per calcular aproximadament la probabilitat (P) de transmissió de la TB al personal sanitari:

$$P = 1 - e^{-Iqpt/Q}$$

On I és el nombre de pacients amb TB activa en contacte amb el treballador, q és la quantitat de dosi infectiva que produeix per minut el cas índex, p el volum inspirat per minut per part del treballador, t és la duració de l'exposició i, Q és el número de recanvis d'aire per minut.

Segons aquesta fórmula es pot veure que el risc és molt baix en contactes breus (contacte casual) i que en espais ben ventilats el risc també disminueix. La dosi infectiva s'estima que és superior en malalts amb TB pulmonar o laringia i sobre tot en malalts tosadors. La TB si es compara amb altres malalties transmeses per l'aire és menys contagiosa que la varicel·la o el xarampió.

El risc de TB en el personal sanitari depèn de la probabilitat d'estar exposat, de la probabilitat d'infectar-se si s'està exposat i de la probabilitat de desenvolupar la malaltia un cop està infectat.

1.2.2.1. Risc d'exposició.

El lloc de treball és un important determinant en el risc d'infecció o malaltia tuberculosa, incrementant-se en aquelles àrees on la probabilitat d'exposició a malalts o mostres amb *Mycobacterium tuberculosis* és més elevada⁴⁹. Els llocs de treball amb més risc són:

1. Segons la prevalença de la TB en el seu servei o unitat:
 - Risc alt: unitats d'hospitalització o serveis amb més de 4 malalts amb TB per any o treball en el laboratori de micobacteris (sobretot si manipulen les mostres respiratòries sense cabines de bioseguretat).
 - Risc intermedi: de 2 a 4 malalts per any
 - Risc baix: com a màxim 1 malalt per any
2. Serveis d' Urgències: Per l'atenció a persones sense diagnosticar
3. Servei d'anatomia patològica: Pels procediments generadors d'aerosols durant les necròpsies.

4. Serveis amb poca experiència en malalts amb TB (manca d'aïllament, diagnòstic tardà)
5. Serveis on es realitzen procediments clínics amb risc: broncoscòpies, exploracions funcionals respiratòries.

1.2.2.2. Risc d'infecció (risc de transmissió).

El risc de que una persona exposada a *M. tuberculosis* s'infecti depèn bàsicament de la concentració de partícules infeccioses a l'aire i de la durada de l'exposició^{13, 49}. Aquest risc serà superior segons diferents factors:

1. Característiques del malalt o extensió de la malaltia:

Els més contagiosos són els malalts amb bacil·loscòpia positiva, els portadors de cavitat pulmonar a la radiografia de tòrax o afectació laríngia, els malalts amb molta tos i els que encara no han rebut tractament correcte.

2. Característiques ambientals o de l'exposició :

El risc està incrementat en les exposicions en espais petits, espais amb ventilació deficient, existència de recirculació de l'aire que conté partícules infeccioses o l'existència de pressió positiva.

3. Realització de maniobres de risc: provocació de la tos, broncoscòpia, intubació, tractaments amb aerosol.

1.2.2.3. Risc de progressió a malaltia tuberculosa activa.

Una característica d'aquesta malaltia és la de que els infectats poden desenvolupar la malaltia molts anys després per reactivació dels bacils. El 10% dels immunocompetents desenvoluparan la malaltia al llarg de la seva vida, un 5% com a progressió de la malaltia inicial (sobretot en el primers 2 anys després de la infecció), i un altre 5% al llarg de la seva vida com a reactivació dels bacils latents

Apart de la infecció recent hi ha situacions que incrementen el risc de progressió a TB.

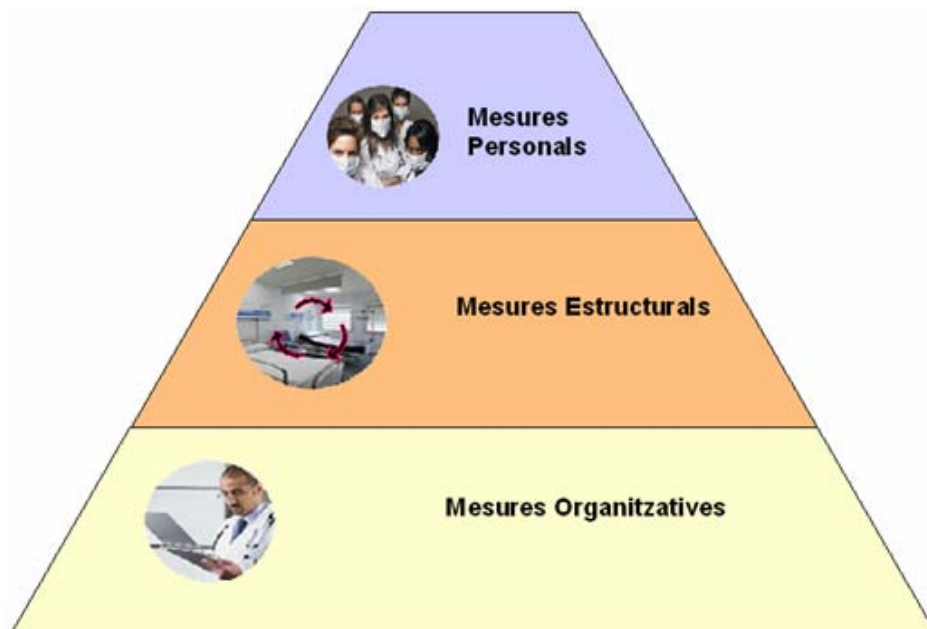
- Situacions d'immunodepressió: infecció pel VIH, diabetis, Insuficiència renal crònica, desnutrició, tractaments amb corticoides.
- No realitzar el tractament de la infecció tuberculosa.

1.3. Programa de control de la TB als hospitals

S'han publicat moltes guies i recomanacions, tant a EEUU, amb la darrera guia del CDC l'any 2005¹⁶ i la Guia de l'American College of Occupational and Environmental Medicine⁵⁰, com a nivell nacional i local⁵¹⁵²

Els pilars principals de totes les guies són tres: mesures organitzatives, mesures estructurals i mesures personal (Figura 4):

Figura 4. Mesures de control en que han de basar-se els Programes de Control d'Infecció de la tuberculosi. Adaptat de Davis Y, McCray E, Simone P. Hospital infection control practices for tuberculosis. Clinics in Chest Medicine, 1997; 18 (1): 19-33.



1.3.1. Mesures organitzatives

És el primer nivell i el més important, sent el seu objectiu reduir el risc d'exposició a malalts amb TB mitjançant mesures que evitin la generació i propagació dels nuclis infectius. Inclou les següents mesures:

1.3.1.1. Diagnòstic, aïllament i tractament precoç dels malalts amb sospita de TB.

Aquest és un punt important, ja que en molts dels brots nosocomials descrits, s'ha vist que una de les causes ha estat el retard en el diagnòstic i en el

tractament⁵³. A l'estat espanyol en un estudi publicat a l'any 2004⁵⁴, en el 60% dels malalts amb TB bacil·lífera es va observar un retard diagnòstic de més de 48 hores i en el 32% el retard va ser de més de 7 dies. Un altre estudi mostra que el 75% dels retards diagnòstics dels malalts amb tuberculosi són deguts al sistema sanitari⁵⁵.

1.3.1.2. Determinació del risc de transmissió de la TB segons l'àrea de treball.

Les àrees de major risc són urgències, sales de broncoscòpies, sales d'inducció d'esput, sales de teràpia inhalatòria, laboratoris de microbiologia, sales de necròpsies i les unitats d'hospitalització amb malalts amb TB⁵¹.

1.3.1.3 Implementar mesures del control davant els malalts amb TB o amb sospita de TB.

- Aïllament davant tota sospita de TB o TB confirmada fins a les 3 setmanes de tractament correcte o fins que les bacil·loscòpies siguin negatives.

L'aïllament es realitzarà en habitació individual amb la porta tancada i finestra oberta amb freqüència, o en habitacions especials d'aïllament aeri.

- Als malalts se'ls educarà amb les mesures d'higiene respiratòria: tapar-se la boca i el nas amb mocadors rebutjables en tossir i esternudar; utilitzar receptacles per llençar els mocadors que estiguin a prop de l'individu; col·locar mascaretes quirúrgiques als pacients quan surtin de l'habitació.

- Els malalts amb sospita de TB pulmonar o laringia hauran d'estar el menor temps possible a l'àrea d'urgències i evitar els ingressos innecessaris.

1.3.1.4. Adequada desinfecció i/o esterilització dels instruments potencialment contaminats (com el broncoscopis).

1.3.1.5. Adequar el nombre d'habitacions d'aïllament aeri en funció del risc de TB en el centre hospitalari.

Aquestes habitacions han de ser individuals, tenir una pressió negativa respecte a altres àrees pròximes a l'habitació i l'evacuació de l'aire ha de ser cap a l'exterior. Si és necessària la recirculació de l'aire s'utilitzaran filtres HEPA (*high efficiency particulate air*). Les portes han de romandre tancades, i s'han de restringir el número de persones que entrin a l'habitació.

1.3.1.6. Formació i educació dels treballadors sanitaris sobre la clínica de la TB, mecanismes de transmissió i mesures de control.

1.3.1.7. Disposar d'un Programa de Vigilància pels treballadors sanitaris.

1.3.2. Mesures estructurals.

L'objectiu és reduir la concentració de partícules infeccioses a l'aire per evitar la seva propagació a altres zones.

1.3.2.1. Ventilació adequada (la més important):

S'ha d'assegurar un mínim de 6 recanvis d'aire per hora (RAH). Un RAH elimina el 63% de les partícules infeccioses, de tal manera que amb 6 RAH la concentració de partícules infeccioses disminueix un 99%.

1.3.2.2. Radiació ultraviolada:

És la generada per les làmpades d'arc de mercuri. Tenen una eficàcia equivalent a 20 recanvis per hora. Els efectes secundaris derivats de la seva sobreexposició (eritema cutani i queratoconjuntivitis) limiten el seu ús generalitzat. S'han de posar a les zones superiors de l'habitació per disminuir els efectes secundaris. La SEPAR només aconsella el seu ús en les sales d'urgències, sales d'espera dels hospitals i albergues per indigents, en funció del nombre de malalts amb TB insospitada que s'atenguin.

1.3.2.3. Filtres HEPA (*high efficiency particulate air*).

La instal·lació d'aquests filtres, que són capaços d'eliminar el 99,97% de les partícules amb un diàmetre \geq igual a 0,3 micres, es considerarà en les habitacions d'aïllament quan no es pugui evitar la recirculació de l'aire o també en petits espais considerats d'alt risc (sales de broncoscòpia, necròpsia, laboratori de micobacteris). S'ha de garantir el seu manteniment com a mínim un cop a l'any.

1.3.3. Mesures personals: Equips de protecció individual (EPI).

El seu objectiu és prevenir la inhalació de partícules infeccioses. A Europa es classifiquen segons la normativa (EN149:2001) en 3 categories: FFP1, FFP2, i FFP3 en funció de l'eficiència del filtrat. Poden tenir o no vàlvula inspiratòria a excepció de la FFP1 que només es comercialitza sense vàlvula. La vàlvula només protegeix de la inspiració i s'han d'utilitzar en aquelles situacions en que ha d'haver un ús més perllongat ja que són més còmodes al afavorir l'eliminació de la calor i de la humitat de la respiració. S'han de canviar cada torn de treball, però habitualment es poden utilitzar fins a tres torns de treball sempre que no estiguin distorsionats o la vàlvula obstruïda.

Els treballadors amb risc d'exposar-se a malalts amb TB haurien de disposar de mascaretes respiratòries FFP3 homologades segons normes europees.

1.3.4. Vigilància del treballadors sanitaris

La infecció recent per *M.tuberculosis* és un factor de risc important per a progressió de la TB. Per això és important la realització del Programa de Vigilància dels treballadors sanitaris que té 2 objectius bàsics; detectar la infecció tuberculosa, avaluar la possibilitat de tractament de la infecció (TIT) per prevenir el desenvolupament de la TB, i de forma secundària, eliminar el risc de transmissió en els hospitals de TB a partir dels treballadors sanitaris; i monitoritzar el bon funcionament de les mesures de prevenció i control de la TB nosocomial. Un increment de conversions de la PT en els treballadors pot servir com a indicador de la necessitat de revisar els programes de control¹⁶

1.3.4.1. Programa de Vigilància del treballadors sanitaris.

1. Cribratge inicial d' infecció i/o TB activa:

S'aconsella la realització de la PT (2UT de PPD, RT-23) a tots els treballadors en el moment de la seva incorporació laboral a un centre sanitari, incloses les persones amb història de vacunació prèvia amb BCG. L'excepció serien aquells treballadors amb història d'una PT positiva prèvia documentada o tractament previ de la infecció o malaltia tuberculosa.

2. Periodicitat de la prova:

Es recomanable la repetició de la PT periòdicament a tots els treballadors amb PT inicial negativa. La periodicitat ha de basar-se en el risc d'exposició a *M. tuberculosis* en el lloc de treball, que dependrà bàsicament del nombre de malalts per TB ingressats i de la incidència de TB en la comunitat¹⁶. Segons aquest risc, la PT es realitzarà anualment o com a màxim cada 2 anys.

La utilització periòdica de la PT no sensibilitza l'individu no infectat, però de vegades pot ser font d'error per l'anomenat efecte empena (*efecte Booster*). Aquest efecte es presenta quan la sensibilització tuberculínica es debilita en el transcurs de la vida i amb el temps pot arribar a ser indetectable i donar un resultat negatiu quan es practica la PT. No obstant, els antígens administrats actuen com a estimulació de la memòria immunològica, de manera que una

segona PT donarà una reacció positiva. Aquest fenomen es pot observar a qualsevol edat, però és més freqüent a partir dels 55-60 anys, i pot ser degut a una infecció remota per *M. tuberculosis*, a una infecció per micobacteris ambientals o a una vacunació prèvia amb BCG. Aquest efecte empenta pot complicar la interpretació dels resultats de les PT realitzades periòdicament, com en els treballadors sanitaris,⁵⁶ i pot ser font d'error en la detecció d'infeccions recents⁵⁷. Per reduir aquest risc, s'aconsella realitzar la tècnica dels 2 passos en els treballadors que es realitzen la PT per primera vegada. Aquesta tècnica consisteix en repetir una segona PT, si la primera és negativa, entre 1 i 3 setmanes, ja que l'efecte empenta no s'aprecia fins que han passat 7 dies de la primera PT, i des d'aquest moment es detecta durant 1, 2 o inclòs més anys⁵⁸.

3. Tractament de la infecció tuberculosa.

El tractament de la infecció tuberculosa (TIT) té com a objectiu prevenir la progressió de la infecció a la malaltia activa. A tots els treballadors amb una PT positiva s'ha de descartar la TB activa mitjançant una radiografia de tòrax. Un cop exclosa la malaltia s'ha de valorar el TIT, que consisteix en l'administració d'isoniacida a dosis de 300 mg/dia com a mínim 6 mesos (òptim 9 mesos)⁵⁹. S'aconsella realitzar seguiment clínic i analític per descartar efectes secundaris de la medicació i augmentar l'adherència al tractament.

Les indicacions s'han d'individualitzar en cada cas, valorant que el potencial benefici del tractament superi el risc dels efectes secundaris del mateix. Hi han 3 situacions on el risc de malaltia tuberculosa està augmentat: infecció recent (conversió inferior o igual a 2 anys); risc de progressió o reactivació per alteracions dels sistema immunitari (infecció per VIH, transplantament, tractament amb corticoides a dosis altes, o tractament amb fàrmacs contra el factor de necrosis alfa); i evidència radiològica d'una TB antiga i no tractada adequadament .

La recomanació actual de realitzar tractament amb isoniacida durant 9 mesos com a tractament òptim es basa en l'anàlisi de diferents assaigs clínics, on es suggereix que, en els malalts que compleixen el tractament, l'eficàcia protectora és del 90%. La principal limitació d'aquest pauta és que les taxes de compliment són baixes, reduint l'efectivitat d'aquest tractament. Per aquest

motiu es recomanen pautes alternatives més curtes, com la d'isoniacida durant 6 mesos. La eficàcia d'aquesta pauta per prevenir la malaltia tuberculosa és del 69%, molt menor que la pauta de 9 mesos però acceptable perquè el compliment és superior. Altres pautes també recomanables són rifampicina més isoniacida durant 3 mesos, que és equivalent a la pauta de isoniacida durant 6 mesos en termes d'eficàcia i d'efectes secundaris⁶⁰. El principal efecte secundari és l'hepatotoxicitat, que encara que no és freqüent (risc d'hepatitis clínica de l'1%) és el més greu, sent el risc superior en els més grans de 35 anys i amb l'associació de consum d'alcohol o d'altres fàrmacs hepatotòxics.

La principal causa de la disminució de l'efectivitat d'aquest TIT és el seu baix compliment, degut a que és un tractament que s'ha de realitzar durant un llarg període de temps, per una malaltia que potser no es desenvoluparà i que pot presentar efectes secundaris. Malauradament el personal sanitari no és una excepció a aquest problema, presentant uns percentatges d'acceptació i de compliment final inferiors als desitjats, tot i que és el col·lectiu que millor hauria de conèixer els beneficis del TIT. Estudis realitzats als EEUU⁶¹⁻⁶³ mostren que els treballadors sanitaris inicien el TIT entre un 58% i un 84% d'ells. Però el principal problema no és la seva acceptació, que pot ser més bona sinó el seu compliment final, presentant taxes molt inferiors, entre el 29,7% i el 55%. En un altre estudi⁶⁴ les taxes són molt més elevades (98% d'inici i 82% de compliment) on els factors associats al menor compliment són el presentar simptomatologia durant el TIT, haver estat vacunat amb BCG, i haver nascut fora d'EEUU. En molts d'aquests estudis també es troba que el compliment és inferior en la resta del personal sanitari en comparació amb els metges. Un estudi realitzat al nostre medi a Cordovà⁶⁵ troba una acceptació del 43% i un compliment del 30%.

Malgrat que els termes de "tractament preventiu" o "quimioprofilaxis", han estat utilitzats durant molts anys, això pot haver creat confusió en relació la importància d'aquesta mesura de control de la TB, que ha influït tant en el pacient com en el personal sanitari que l'havia d'indicar. Per aquest motiu, des de l'any 2000 s'utilitza el terme de "tractament de la infecció" (TIT) per promoure una major implementació de la mateixa⁵⁹.

4. Investigació davant un cas 'exposició accidental a TB.

Es considera exposició accidental el contacte amb un malalt amb TB activa pulmonar o laríngia sense realitzar les precaucions adequades d'aïllament aeri. El risc de transmissió dependrà de la freqüència i duració de l'exposició i del grau de contagiositat del malalt.

La investigació en aquestes exposicions té 3 objectius: identificar treballadors sanitaris exposats que han desenvolupat la TB; identificar treballadors sanitaris amb infecció recent i que poden obtenir beneficis del TIT; i identificar "lapsus" o problemes en les mesures de prevenció i control de la TB als hospitals.

El control dels treballadors exposats consisteix en realitzar una PT al personal amb una PT prèvia negativa coneguda o amb un resultat de PT desconegut. Si aquesta PT és negativa, s'aconsella repetir-la a les 8-12 setmanes de l'exposició. Si el resultat de la PT és positiu s'ha de descartar TB activa i valorar el TIT. No cal realitzar una Radiografia de tòrax al personal amb PT prèvia positiva, excepte si hi han símptomes suggestius de TB activa.

5. Detecció precoç dels treballadors sanitaris amb TB.

És important la identificació precoç dels treballadors amb sospita de TB, evitant la seva reincorporació laboral fins que s'hagi descartat el diagnòstic o fins que no es tingui constància de la bona resposta al tractament i no sigui infecció. Davant tot cas de TB en personal sanitari s'haurà de realitzar l'estudi de contacte, tant en malalts com en altres treballadors⁶⁶.

6. Formació continuada dels treballadors sanitaris, especialment sobre la identificació dels signes i símptomes de la TB, els mecanismes de transmissió i la prevenció de la malaltia. Aquest és un punt important per evitar el retard diagnòstic de la malaltia i per millorar el compliment amb les mesures de control⁶⁷

1.3.4.2. Diagnòstic d'infecció tuberculosa.

1.3.4.2.1. Prova de la Tuberculina (PT)

Hi ha diferents mètodes d'aplicació de la PT, i la recomanada per l'OMS i la utilitzada en el nostre entorn és la tècnica de Mantoux, per via intradèrmica a la cara anterior de l'avantbraç. La lectura es realitza a les 48-72 hores mesurant en mm la induració obtinguda segons el diàmetre transversal al eix longitudinal a l'avantbraç. Aquesta prova mesura la resposta immune cel·lular retardada a nivell cutani després de l'administració d'un derivat proteic purificat (PPD). El principal inconvenient és la seva manca d'especificitat, ja que la majoria de les

proteïnes presents en el PPD no són específiques de *M. tuberculosis*, sinó que també estan presents en els micobacteris ambientals i en les soques atenuades de *M. bovis* utilitzades en la vacuna BCG. En el nostre entorn, degut a que es considera que la infecció per micobacteris ambientals encara no és abundant i que ha hagut molts individus vacunats amb BCG, s'han acceptat els criteris del document de Consens pel Control de la Tuberculosi a Espanya⁵¹. Segons aquest consens es considera que una PT és positiva quan la induració és igual o superior a 5 mm de diàmetre, excepte en els vacunats amb BCG, en els quals la induració es considera positiva quan és igual o superior a 15 mm.

Altra inconvenient de la PT és que els resultats són fàcilment influenciats per la variabilitat inter i intraobservador, tant en la seva administració com en la seva lectura. Per altra banda, com que la lectura es realitza a les 48-72 hores, requereix sempre una segona visita, amb la consegüent pèrdua d'hores laborals, sense contar el percentatge, no menyspreable, de pacients que no tornen a la visita per la lectura⁵⁹. També hi han determinades situacions, com la immunosupressió, la malnutrició, o una infecció vírica recent, que poden afectar la seva sensibilitat, donant falsos negatius.

1.3.4.2.2. Nous mètodes diagnòstics: Tècniques de detecció “in vitro” de l'alliberació de l'interferó gamma (IFN- γ).

Durant els darrers 100 anys la PT ha estat l'únic mètode disponible d'ajuda pel diagnòstic de la TB i de la infecció tuberculosa, amb els seus inconvenients abans comentats. En els darrers anys s'han desenvolupat diferents tècniques de laboratori pel diagnòstic de la infecció tuberculosa. Aquestes es basen en la detecció de l'IFN- γ alliberat com a resposta a l'estimulació in vitro de les cèl·lules T sensibilitzades presents en sang perifèrica amb antígens específics de *M. tuberculosis*⁶⁸. L' IFN- γ és una citocina clau en el control de la infecció tuberculosa i en el desenvolupament de la immunitat protectora front el *M. tuberculosis*. L' IFN- γ produeix l'activació dels macròfags infectats amb la consegüent alliberació d'interleucina-1 i factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que limiten el creixement i la multiplicació dels micobacteris.

Actualment hi ha 2 mètodes comercialitzats: QuantiFERON-Gold *In tube* (QFN-G-IT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) i el T-SPOT-TB (Oxford

Immunotec, Abingdon, Anglaterra). Ambdós mètodes utilitzen per l'estimulació de les cèl·lules T, els antigens RD1 denominats *early secretory antigen target-6* i *culture filtrate protein 10* (ESAT-6 i CFP-10) i l'antigen RD11, TB7.7, que només estan presents en el *M. tuberculosis*. Però hi ha diferències metodològiques entre les dues tècniques que s'han de tenir en compte. QFN-G-IT estimula els limfòcits presents en mostres de sang total i determina la producció d' IFN- γ mitjançant la tècnica d'enzimimmunoanàlisi (ELISA). El T-SPOT-TB detecta el nombre d' IFN- γ produït per les cèl·lules T després d'estimular un nombre de cèl·lules mononuclears mitjançant ELISPOT.

Des de la seva comercialització s'han publicat diversos estudis amb resultats prometedors tant en el diagnòstic d'infecció tuberculosa⁶⁹⁻⁷⁶, com de TB activa^{73, 77, 78}. Les seves principals avantatges són que els seus resultats no estan afectats per la vacunació amb BCG o la infecció pels micobacteris ambientals més freqüents, i que els resultats semblen estar relacionats amb el grau d'exposició a *M. tuberculosis*^{75, 79, 80}. En aquest sentit, s'han publicat recentment estudis de cohorts prospectius⁸¹⁻⁸³ on es mostra que els resultats positius a les proves d'IFN- γ prediuen el desenvolupament de TB activa en individus amb contacte recent amb TB. Per altra banda, encara hi ha pocs estudis que analitzen aquestes tècniques en els treballadors sanitaris com a mètode de cribratge⁸⁴⁻⁸⁹, i no s'han realitzat comparacions entre els dos mètodes en personal sanitari. També cal destacar que aquestes proves semblen que detecten millor les infeccions recents respecte a les infeccions remotes. Això és degut a que els limfòcits activats i les cèl·lules efectores que produeixen IFN- γ persisteixen durant un temps limitat en la circulació, un cop l'antigen és eliminat⁹⁰.

Altres avantatges d'aquestes proves són que els resultats es poden tenir a les 24 hores, no requereixen una segona visita per la lectura dels resultats, es poden repetir sense produir l'efecte empenta, i són fàcils d'estandarditzar.

Malgrat que la seva utilització està encara en fases inicials, hi han societats científiques com l'americana i l'anglesa que ja les han introduït en les seves guies clíniques. A EEUU l'any 2005 es va aprovar la utilització del Quantiferon com a utilització pel diagnòstic d'infecció tuberculosa, de manera que aquesta prova es pot utilitzar en lloc de la PT en totes les circumstàncies en que estaria

indicada la PT⁹¹. Per altra banda la normativa britànica, només recomana realitzar la prova en els casos en que la PT sigui positiva⁹².

La SEPAR aconsella realitzar també primer la PT, i si és positiva en vacunats amb BCG o és negativa en immunodeprimits, realitzar posteriorment una tècnica d'alliberació in vitro d' IFN- γ ⁹³.

1.3.5. Vacunació amb BCG

Des de que a l'any 1882, Robert Koch va demostrar que la TB era una malaltia infecciosa es va començar a treballar en l'elaboració d'una vacuna. Però l'única vacuna contra la TB utilitzada en tot el món ha estat la que van obtenir Albert Calmette i Camille Guérin a l'Institut Pasteur, a partir d'una soca atenuada de *M. bovis*.

A Espanya la vacunació va començar a Barcelona a l'any 1924, i a l'any 1965 amb el Pla Nacional d'Erradicació de la TB, es va iniciar una campanya de vacunació massiva en els neonats, escolars i adolescents negatius a la PT. A partir de l'any 1973 es va mantenir la vacunació en els neonats, fins a l'any 1980 (1974 a Catalunya), mantenint-se actualment només en el País Basc. La conferència de consens pel control de la TB va desautoritzar l'any 1991 la seva utilització de forma sistemàtica⁵¹.

Malgrat els bilions de dosis que s'han administrat en tot el món, la seva eficàcia s'ha discutit durant molts anys. La vacuna no evita la infecció, però protegeix eficaçment contra la tuberculosi miliar i meníngia en nens menors de 5 anys, malgrat que la seva eficàcia és molt variable per prevenir la TB en adolescents i adults. Les raons d'aquesta variabilitat (del 0 al 80%) són múltiples. Influeixen factors deguts a la vacunació (tècnica, dosis, via d'administració), factors de la pròpia vacuna (fabricació, conservació, tipus de vacuna), i factors de l'individu (immunodepressió, desnutrició, infecció pel VIH)⁹⁴. Es considera que la seva protecció no dura més de 10 anys després de la seva administració⁹⁵.

Actualment s'accepta que aquesta vacuna només té indicació en aquells països que no disposen d'altres mesures de control i amb una elevada incidència de TB. A la resta de països només està indicada de forma individualitzada i en situacions molt especials com són els nens en contacte íntim amb pacients bacil·lífers irreductibles o els treballadors sanitaris en àrees d'alt risc de TB

multirresistent. No obstant, aquesta indicació cada vegada es qüestiona més, ja que es confia en altres mesures de control ambiental, i a més pot donar una falsa creença de protecció.

Només s'ha d'administrar en persones no infectades, i la via d'administració és la intradèrmica mitjançant escarificació en la zona deltoïdal del braç. Al ser una vacuna atenuada està contraindicada en individus amb situació d'immunodepressió i tampoc es pot administrar durant l'embaràs.

Justificació

2. Justificació de la tesi

Està reconegut de que els treballadors sanitaris són una població de risc per l'adquisició de la malaltia tuberculosa. L'exposició a pacients amb tuberculosi activa està considerat com a un factor de risc laboral, i la tuberculosi (TB) es considera una malaltia professional en aquest col·lectiu. Malgrat això, existeixen poques dades en relació a la seva magnitud en el nostre país, tant d'infecció com de malaltia, en treballadors sanitaris. Molts estudis han estat realitzats als EEUU, on la situació epidemiològica no coincideix amb la del nostre país.

Des de l'àmbit de la salut laboral, i sobre tot després de l'aparició de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales a l'any 1995, els centres sanitaris han d'implementar programes de prevenció i control de la tuberculosi destinats al personal sanitari. Aquests programes impliquen una actuació dirigida i supervisada pels serveis de Medicina Preventiva/Prevenció de Riscos Laborals, Pneumologia i Malalties infeccioses de cada hospital, i han de incloure bàsicament una vigilància mèdica periòdica del treballadors susceptibles, la realització de les mesures d'aïllament correctes i el diagnòstic i tractament precoç dels malalts amb TB.

En el nostre hospital es realitza la vigilància mèdica periòdica dels treballadors potencialment exposats a TB mitjançant la realització periòdica de la Prova de tuberculina (PT), de manera que es disposa d'un registre específic d'aquesta prova a la Unitat de Medicina Preventiva des de l'any 1988.

Els objectius d'aquesta vigilància són conèixer l'estat tuberculínic dels treballadors sanitaris, detectar precoçment canvis tuberculínics per realitzar el tractament de la infecció tuberculosa (TIT) evitant l'aparició de la malaltia

tuberculosa, i detectar i tractar de forma precoç els treballadors que l'hagin desenvolupada.

D'altre banda davant les exposicions accidentals en l'àmbit laboral a un cas de TB activa es realitza la vigilància dels treballadors en contacte amb el cas.

A l'any 1994 , coincidint amb les noves guies del CDC es van reforçar les mesures a l'hospital sobre la prevenció i control de la transmissió nosocomial de la tuberculosi. Aquestes mesures incloïen, entre d'altres, una millora dels sistemes de ventilació de determinades habitacions per l'aïllament dels malalts, una millora dels circuits dels pacients atesos a Urgències i la fomentació de la utilització dels equips de protecció respiratòria adequats.

A partir de les dades del registre específic existent a la Unitat de Medicina Preventiva i complementades amb les dades del Servei de Pneumologia s'ha volgut analitzar quina era la magnitud de la situació en els treballadors del nostre hospital, com ha estat l'evolució al llarg dels anys i quins són els factors de risc, tant d'infecció tuberculosa com de compliment del tractament de la infecció, amb l'objectiu final de poder disposar d'una eina que ens permeti incidir en la millora de la seva prevenció i control.

Per altre banda, darrerament s'han desenvolupat diferents mètodes de quantificació de la resposta immune cel·lular per la detecció in vitro de l'alliberació d' IFN- γ (Quantiferon-TB Gold *In tube* i T-ELISPOT.TB). La possible utilització d'aquestes proves in vitro pot tenir moltes avantatges respecte a la prova de la tuberculina i s'ha volgut analitzar el paper d'aquestes proves pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Hipòtesis

3. Hipòtesis d'estudi

1. La prevalença d'infecció tuberculosa en els treballadors sanitaris és superior a la de la població general.
2. Els factors de risc associats a la conversió tuberculínica són l'edat, el tipus de treball i el lloc de treball.
3. La incidència de malaltia tuberculosa en els treballadors sanitaris és superior a la de la població general.
4. El compliment del tractament de la infecció tuberculosa és baix en els treballadors sanitaris.
5. La determinació in vitro d'alliberació d'IFN γ pot ser una alternativa a la prova de la tuberculina en el estudi de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Objectius

4. Objectius.

4.1. Objectiu general

Conèixer la magnitud de la infecció i malaltia tuberculosa en el personal sanitari de l'Hospital Germans Trias i Pujol en les darreres 2 dècades.

4.2. Objectius específics

1. Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica.
2. Determinar la incidència de la malaltia tuberculosa en el personal sanitari i descriure les característiques clíniques i epidemiològiques
3. Conèixer l'acceptació i el compliment del tractament de la infecció tuberculosa en el personal sanitari i analitzar els factors associats
4. Avaluar la prova de determinació *in vitro* d'alliberació d'IFN- γ pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Objectiu 1

Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica

5. Objectiu 1

Aquest objectiu es desglossa en dos apartats:

- 5.1. Estimar la prevalença basal de la infecció tuberculosa i analitzar els factors de risc associats.
- 5.2. Estimar la incidència d'infecció tuberculosa i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica.

5.1. Estimar la prevalença basal de la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats.

5.1.1 Metodologia:

5.1.1.1. Disseny de l'estudi:

Estudi descriptiu transversal mitjançant revisió de la informació registrada a la Unitat de Medicina Preventiva des de l'any 1988 fins l'any 2007 (20 anys).

5.1.1.2. Població d'estudi

Treballadors de l'hospital que han estat visitats a la nostra Unitat durant el període d'estudi. Des de l'any 1988 existeix un programa de vigilància de tuberculosi en el personal de l'hospital, que inclou l'administració d'un qüestionari sobre característiques sociodemogràfiques (edat i sexe), factors de risc laborals, antecedents previs d'exposició a TB i vacunació amb BCG. Als treballadors que no tenen una història de TB prèvia o una PT positiva prèvia es realitza la PT en la primera visita i es registra el resultat en una base de dades específica.

La PT es realitza administrant 2 UT de tuberculina PPD-RT23 segons la tècnica de Mantoux. La lectura de la PT es fa a les 48-72 hores pel personal de la Unitat.

En el cas de que la PT sigui negativa i tingui risc d'exposició laboral, es realitza periòdicament en els següents exàmens de salut fins que sigui positiva. En el cas de que aquesta prova sigui la primera vegada que es realitza, a les persones amb PT negativa, independentment de si estan o no vacunats amb BCG, es realitza una segona PT als 7-10 dies de la primera PT per estudiar l'efecte empenta o "booster". En tots els casos amb PT positiva es realitza

sempre una radiografia de tòrax per descartar malaltia i es valora la indicació de tractament de la infecció tuberculosa.

Els treballadors d'empreses contractades per l'hospital no són atesos a la UMP per la realització de la vigilància de la salut, sinó que tenen un servei de prevenció diferent, i per tant, no es té informació sobre els resultats de les seves PT. Aquestes empreses són les de neteja, cuina i vigilants de seguretat, principalment. Tampoc es realitza de forma sistemàtica les PT dels estudiants de medicina ni d'infermeria. Només es té informació d'aquests col·lectius en determinats casos d'exposició accidental. Per aquest motiu, la informació registrada d'aquests grups laborals i d'estudiants no s'ha inclòs a l'estudi.

5.1.1.3. Variables de l'estudi:

1. PT positiva: S'ha considerat una PT positiva una induració igual o superior a 5 mm i igual o superior a 15 mm en els vacunats amb BCG (segons normativa SEPAR)
2. Edat: Variable numèrica mesurada en anys en el moment de la PT positiva
3. Sexe: Home i dona
4. Àrea de treball: Lloc de treball en el moment de la PT positiva (com a mínim amb una antiguitat de 3 mesos). S'han diferenciat dues àrees segons el risc d'exposició a tuberculosi⁴⁹:
 - a. Alt risc: Servei d'Urgències, Àrees d'hospitalització amb probabilitat de més de 4 malalts amb Tuberculosi per any (Servei de pneumologia, Servei de Medicina Interna, Hospital de dia de VIH), Servei de microbiologia, Unitat de broncoscòpies i Servei d'Anatomia Patològica
 - b. Baix risc: la resta de serveis i/o unitats.
5. Categoria o estament professional: s'han agrupat en 5 categories:
 - a. Facultatius
 - b. Metges residents
 - c. Infermeres i auxiliars d'infermeria
 - d. Tècnics
 - e. Zeladors

- f. Administratius i altre personal no sanitari (manteniment, bugaderia, informàtics)
6. Anys d'activitat laboral: variable numèrica mesurada en anys en el moment de la PT positiva
7. Vacunació amb BCG: Es considera que la persona ha estat vacunada si aportava documentació acreditativa i/o presentava la cicatriu típica de la vacuna.
8. Induració de la PT: mesurada en mm.
9. Antecedent de PT realitzada prèviament en altre centre (SI/NO)
10. Presència de "booster" o efecte empenta (SI/NO): si la primera PT era negativa i la realitzada a la segona setmana era positiva.
11. Resultats de la radiografia de tòrax:
 - a. sense alteracions significatives
 - b. Lesions residuals suggestives de TB prèvia
 - c. Alteracions suggestives de TB actual
12. Període d'estudi: S'han agrupat els anys en 4 períodes per estudiar l'evolució de la prevalença en el temps:
 - a. 1988-1992
 - b. 1993-1997
 - c. 1998-2002
 - d. 2003-2007

Posteriorment s'han agrupat en 2 períodes: 1988-1997 i 1998-2007 segons l'inici de la davallada de les taxes de TB a la població general.

5.1.1.4. Anàlisi estadística:

1. Anàlisi descriptiva de la població inclosa a l'estudi, calculant la prevalença de PT positiva basal amb el seu interval de confiança del 95%, per a tots els treballadors i pel personal sanitari.
2. Anàlisi univariant per estudiar les variables relacionades amb el resultat de la PT positiva basal. Per les variables qualitatives s'ha utilitzat la prova de Chi quadrat o el test exacte de Fisher. Per les variables quantitatives s'ha aplicat la prova de la t d'Student.

3. Anàlisi multivariant utilitzant un model de regressió logística per a la variable resultat PT positiva, incloent en el model les variables independents amb un nivell de significació, a l'anàlisi univariant, igual o inferior a 0,20. S'ha calculat la Odds Ratio de cada variable amb el seu interval de confiança del 95%. La validació del model final s'ha realitzat mitjançant el test de Hosmer-Lemeshow ($p > 0.05$)

Posteriorment s'ha realitzar una anàlisi diferenciada agrupant els anys en 2 períodes d'estudi: 1988-1997 i 1998-2007, per detectar si hi havia factors de risc diferents d'infecció tuberculosa en cada període estudiat.

Per a tots els anàlisis s'ha considerat significatiu un nivell de significació bilateral $p < 0.05$. L'anàlisi s'ha realitzat mitjançant el paquet estadístic SPSS versió 14.0.

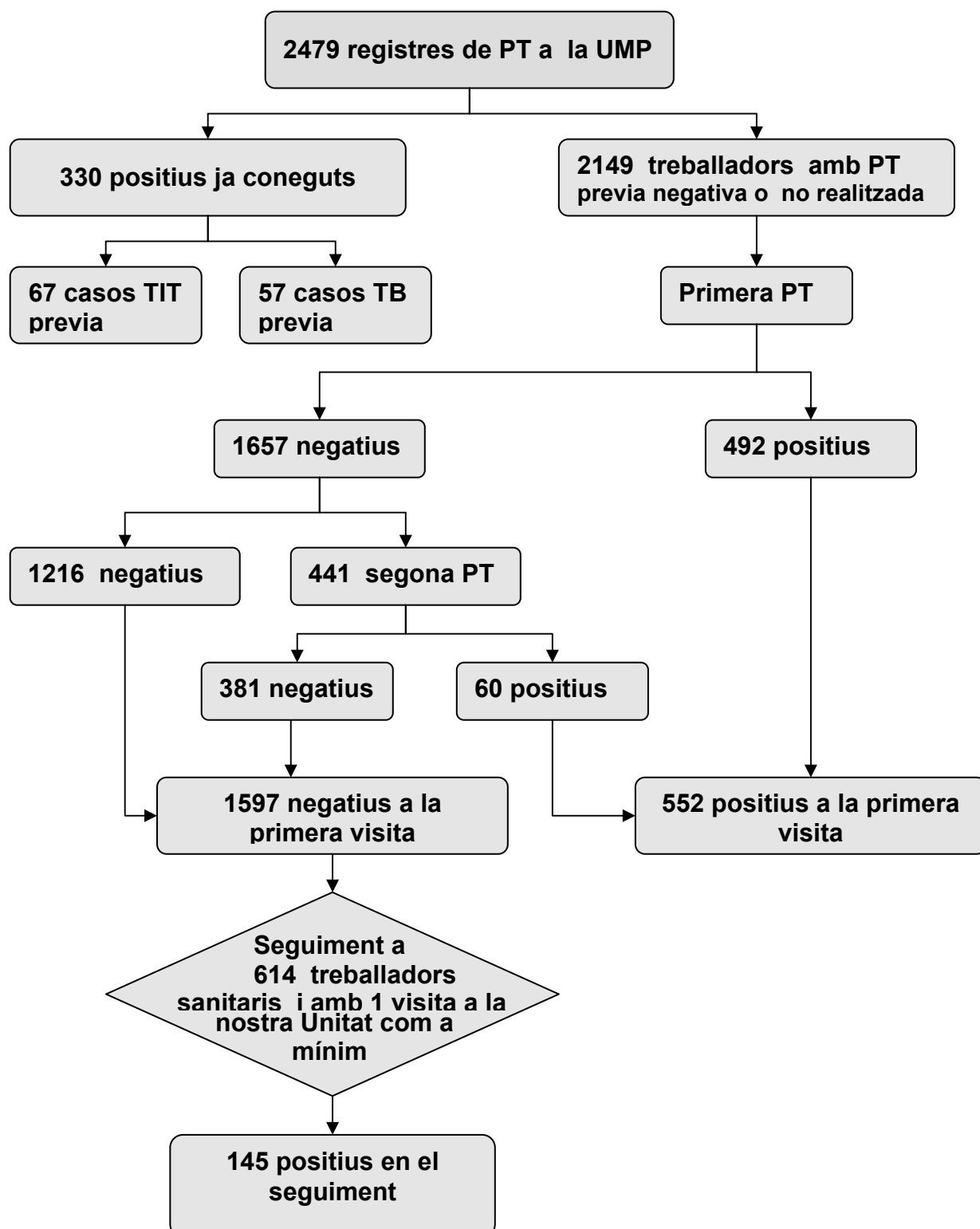
5.1.2. Resultats:

5.1.2.1. Descripció de la població d'estudi:

A la nostra Unitat consten 2479 treballadors registrats a la base de dades de la PT durant el període d'estudi.

Del total, 330 tenien història de PT positiva prèvia, amb 57 casos d'antecedent de TB i 67 casos d'antecedent de TIT. En tots aquests casos no s'ha realitzat PT a la nostra Unitat. S'ha realitzat la prova a la resta dels 2149 treballadors (Figura 5).

Figura 5 Treballadors de l'Hospital Germans Trias que consten al registre de la prova de tuberculina (PT) de la Unitat de Medicina Preventiva



Les característiques de la població d'estudi es presenten a la Taula 1. L'edat mitjana ha estat de 32.4 anys (DE de 8.4) amb un predomini del sexe femení (71.3%).

Per estaments professionals el percentatge més alt ha estat pel personal d'infermeria (43,3%), i pels MIR (20.0%). El 14,8% era personal no sanitari (personal administratiu, d'ofici, i de bugaderia entre d'altres).

Segons serveis de treball, el percentatge de treballadors d'àrees d'alt risc per la TB ha estat del 24.5 %. La mitjana d'anys treballats en el moment de la primera visita ha estat de 8,8 anys (DE de 8,6). Constaven com a vacunats amb BCG 174 (8.1%).

Destaca que 967 (44,9%) tenien antecedent de PT prèvia negativa realitzada en altre centre o fora de la nostra Unitat.

Segons els diferents períodes estudiats (1988-1997 i 1998-2007), destaca el major percentatge de vacunats amb BCG i de personal no sanitari en el primer període i el major percentatge de MIR estudiats en el segon període.

Objectiu 1: Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica

Taula 1. Característiques dels treballadors amb prova de tuberculina realitzada a la Unitat de Medicina Preventiva (n= 2149), total i segons període d'estudi.

	Període 1988-1997 (n=1090)		Període 1998-2007 (n=1059)		Total (n=2149)	
	n	%	n	%	n	%
Sexe						
Dona	773	70,9	759	71,7	1532	71,3
Home	317	29,1	300	28,3	617	28,7
Grup d'edat						
<26 anys	176	16,1	312	29,5	488	22,7
26-35 anys	528	48,4	489	46,2	1017	47,3
>35 anys	386	35,4	258	24,4	644	30,0
Edat mitjana (DE) anys	33,5 (8,3)		31,3 (8,2)		32,4 (8,4)	
Mitjana d'anys d'activitat laboral (DE)	10,2 (7,4)		5,4 (6,7)		8,8 (8,6)	
Vacuna amb BCG						
No	968	88,8	1007	95,1	1975	91,9
Sí	122	11,2	52	4,9	174	8,1
Àrea de treball						
Baix risc	827	75,9	796	75,2	1623	75,5
Alt risc	263	24,1	263	24,8	526	24,5
Estament professional						
Facultatius	99	9,1	66	6,2	165	7,7
Metges residents	98	9,0	332	31,4	430	20,0
Personal d'infermeria	546	50,1	385	36,4	931	43,3
Tècnics	57	5,2	106	10,0	163	7,6
Zeladors	76	7,0	65	6,1	141	6,6
Personal no sanitari	214	19,6	105	9,9	319	14,8
PT ¹ prèvia negativa	465	42,6	502	47,4	967	44,9
Resultat de la PT						
PT ¹ negativa	719	66,0	878	82,9	1597	74,3
PT ¹ positiva	371	34,0	181	17,1	552	25,7

DE: Desviació estàndard

¹PT: Prova de la tuberculina

Dels 2149 treballadors amb PT realitzada a la primera visita a la nostra Unitat, 492 (22,9%) van presentar un resultat positiu i 1657 un resultat negatiu (Figura 5). D'aquests, no tenien antecedent previ de PT realitzada 679, i es va repetir la PT als 7-10 dies a 441 (65,%). El resultat d'aquesta segona PT va ser positiu en 60 casos (13,6%) i negatiu en 381.

La prevalença de PT positiva basal global (inclosos els positius en la primera PT i els positius en la segona PT) ha estat del 25,7% (552/2149), amb un interval de confiança del 95% (IC 95%) de 23,8 a 27,4%. La prevalença en personal sanitari ha estat del 23,4% (428/1830), amb un ICI 95% de 21,5 a 25,4%.

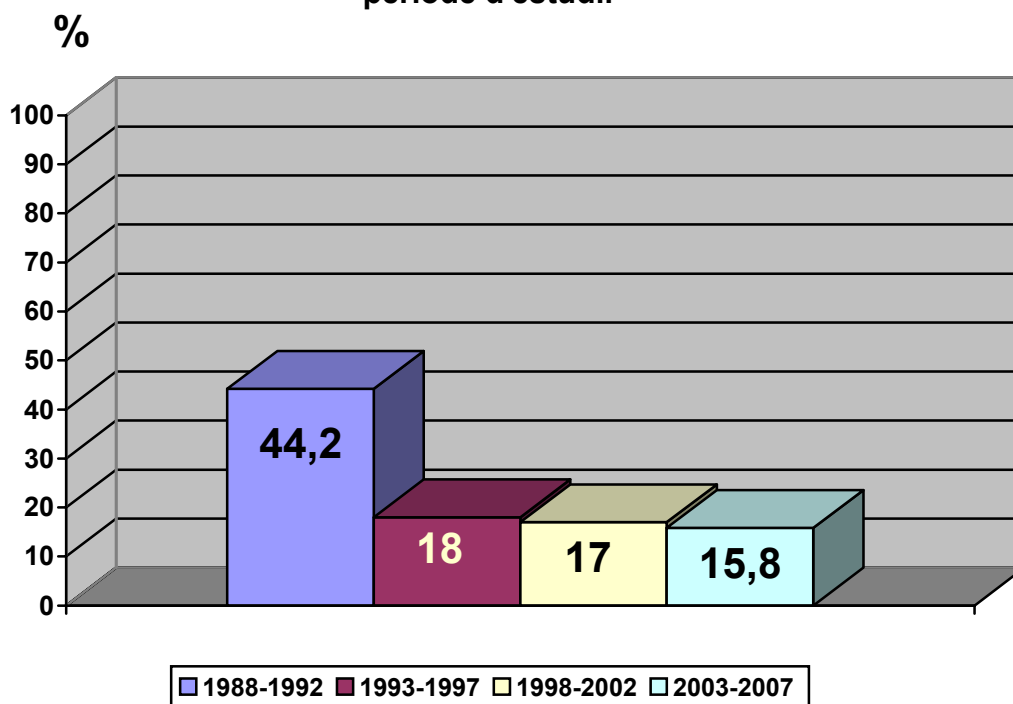
Del total dels 552 amb PT positives a l'inici de no es va detectar cap cas de TB pulmonar en el moment de la realització de la prova.

En 522 treballadors la RX de tòrax va ser normal i en 30 casos es van trobar lesions residuals suggestives de TB prèvia.

L'efecte empenta es va detectar en 60 treballadors (10,8% del total de PT positives). L'edat mitjana d'aquests treballadors va ser de 34,2 anys (desviació estàndard de 8,2), i en un 10% constava que estaven vacunats amb BCG.

La prevalença de PT positiva basal segons l'any de realització es mostra a la figura 6. Destaca el major percentatge de PT positives en el període 1988-1992 (44,2%), mentre que ha estat menor en el període 2003-2007 (15,8%) ($P < 0,0001$).

Figura 6. Prevalença basal de PT positiva segons els període d'estudi.



5.1.2.2. Anàlisi dels factors de risc de la PT positiva basal.

5.1.2.2.1. Anàlisi univariant.

Dels factors analitzats els que han estat relacionats significativament amb una PT positiva basal són el sexe, l'edat, la vacunació amb BCG, l'estament professional i els anys d'activitat laboral (Taula 2). La prevalença de PT positiva ha estat superior en els homes (32.6%), en els vacunats amb BCG (41.4%), i l'estament professional amb una major prevalença en els zeladors i personal no sanitari. L'edat mitjana dels treballadors amb PT positiva i els anys d'activitat laboral han estat superiors, amb diferències estadísticament significatives. Per grups d'edat, la prevalença en el grup d'edat < a 26 anys ha estat del 11,3%, en el de 26 a 35 anys de 21,6% i en el de més de 35 anys de 43,0% ($p < 0,001$). No s'han detectat diferències estadísticament significatives segons el risc de l'àrea de treball.

Objectiu 1: Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica

Taula 2. Factors de risc associats a la prova de la tuberculina positiva realitzada a la primera visita en 2149 treballadors de l'hospital. Anàlisi univariant

	PT ¹ negativa (n=1597)		PT ¹ positiva (n=552)		Valor de <i>P</i>
	n	%	n	%	
Sexe					<0,001
Home	416	67,4	201	32,6	
Dona	1181	77,1	351	22,9	
Grup d'edat					<0,001
<26 anys	433	88,7	55	11,3	
26-35 anys	797	78,4	220	21,6	
>35 anys	367	57,0	277	43,0	
Edat mitjana (DE) anys	30,9 (7,7)		36,4 (8,8)		<0,001
Mitjana d'anys d'activitat laboral (DE)	8,4 (6,7)		12,2 (7,8)		<0,001
Vacuna amb BCG					<0,001
No	1495	75,7	480	24,3	
Sí	102	58,6	72	41,4	
Àrea de treball					NS
Baix risc	1203	74,1	420	25,9	
Alt risc	394	74,9	132	25,1	
Estament professional					<0,001
MIR	395	92,1	35	8,1	
Metges	114	69,1	51	30,9	
Personal d'infermeria	689	74,0	242	26,0	
Tècnics	129	79,1	34	20,9	
Zeladors	75	53,2	66	46,8	
Personal no sanitari	195	61,1	124	38,9	

¹PT: prova de la tuberculina; DE: Desviació estàndard; MIR: Metge intern resident

5.1.2.2.1. Anàlisi multivariant.

A l'anàlisi multivariant tots els factors de risc analitzats han estat estadísticament significatius (Taula 3). La prevalença d'infecció tuberculosa ha estat 1,53 vegades (IC del 95% de 1,2-1,9) superior en els homes, i 1,89 (IC del 95% de 1,32-2,71) en els vacunats amb BCG. Segons estament professional i en comparació amb els MIR, la prevalença d'infecció tuberculosa ha estat 2,18 (IC del 95% de 1,42-3,38) vegades superior en el personal d'infermeria, 2,48 vegades superior en els tècnics (IC del 95% de 1,39-4,41), 4,94 (IC del 95% de 2,91-8,37) vegades en els zeladors, i 3,74 (IC del 95% de 2,35-5,93) en el personal no sanitari.

La prevalença s'incrementa 1,03 vegades (IC del 95% de 1,01-1,05) per cada any d'increment de l'edat, i 1,05 vegades (IC del 95% de 1,03-1,07) per cada any d'activitat laboral.

No s'han trobat diferències en els factors de risc a l'anàlisi diferenciat per períodes.

Taula 3. Factors de risc associats a la prova de la tuberculina positiva realitzada a la primera visita en 2149 treballadors de l'hospital. Anàlisi multivariant

	OR	IC 95%	Valor de P
Sexe			0,002
Dona	1		
Home	1,53	1,2-1,9	
Edat mitjana en anys	1,03	1,01-1,05	<0,001
Mitjana d'anys d'activitat laboral	1,05	1,04-1,07	<0,001
Vacuna amb BCG			0,001
No	1		
Sí	1,89	1,32-2,71	
Estament professional			<0,001
MIR	1		
Metges	1,34	0,76-2,35	
Personal d'infermeria	2,18	1,42-3,38	
Tècnics	2,48	1,39-4,41	
Zeladors	4,94	2,91-8,37	
Personal no sanitari	3,74	2,35-5,93	

¹PT: prova de la tuberculina; MIR: Metge intern resident

5.2. Estimar la incidència de la infecció tuberculosa en els treballadors sanitaris i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica.

5.2.1. Metodologia.

5.2.1.1. Disseny:

Estudi longitudinal de seguiment dels treballadors sanitaris amb PT negativa a l'entrada.

5.2.1.2. Població d'estudi.

A tots els treballadors sanitaris amb PT negativa a la primera visita a la UMP, es repeteix la prova cada vegada que són atesos a la nostra Unitat amb motiu de l'examen de salut periòdic o per estudi de contacte per exposició accidental laboral a malalt amb tuberculosi. Com ja s'ha comentat tots els treballadors de l'hospital són citats per l'examen de salut periòdic, però aquest és voluntari, a excepció del personal exposat a Radiacions ionitzants de categoria A.

Dels 1597 treballadors amb PT negativa a l'entrada a l'hospital s'han inclòs en aquest estudi els que complien els següents criteris d'inclusió:

1. Personal sanitari: treballadors amb contacte amb pacients i/o mostres biològiques: metges, personal d'infermeria, tècnics i zeladors.
2. Treballadors que s'han realitzat com a mínim una altra visita de seguiment a la nostra Unitat i amb realització de la PT

Complien els criteris 614 treballadors sanitaris (38,5%). D'aquests 31,6% tenien només 2 PT realitzades, 35,2% tenien 3, 17,4% tenien 4, 7,5% tenien 5 i 8,3% tenien més de 5.

5.2.1.3. Variables de l'estudi.

1. Variable dependent: Duració en mesos del temps transcorregut fins la conversió a infecció tuberculosa (PT positiva, assumint que la probabilitat és constant durant tot el període de seguiment) o el temps total d'observació si la PT continua sent negativa fins la data de la darrera PT realitzada. S'ha considerat una PT positiva una induració igual o superior a 5 mm i igual o superior a 15 mm en els vacunats amb BCG (segons normativa SEPAR).

2. Variables independents:
 - 2.1. Edat: Variable numèrica mesurada en anys en el moment de la darrera PT. S'ha agrupat en 3 categories segons l'aproximació als quartils (<26, 26-35, >35).
 - 2.2. Sexe: Home i dona
 - 2.3. Àrea de treball: Lloc de treball en el moment de la PT (com a mínim amb una antiguitat de 3 mesos). S'han diferenciat dues àrees segons el risc d'exposició a tuberculosi
 - a. Alt risc: Servei d'Urgències, Àrees d'hospitalització amb probabilitat de més de 4 malalts amb Tuberculosi per any (Servei de pneumologia, Servei de Medicina Interna, Hospital de dia de VIH), Servei de microbiologia, Unitat de broncoscòpies i Servei d'Anatomia Patològica. Els metges residents, independentment de la seva especialitat, s'han considerat com servei d'alt risc.
 - b. Baix risc: la resta de serveis i/o unitats.
 - 2.4. Categoria o estament professional: s'han agrupat en 4 categories:
 - a. Facultatius
 - b. Metges residents
 - c. Infermeres i auxiliars d'infermeria
 - d. Altres: tècnics i Zeladors

2.5. Període d'estudi: s'ha agrupat en 3 períodes:

- a. 1990-1995
- b. 1996-2001
- c. 2002-2007

5.2.1.4. Anàlisi estadística.

S'ha realitzat l'anàlisi de supervivència amb el mètode de Kaplan-Meier per estimar la probabilitat acumulada d'infecció tuberculosa als 48 mesos de seguiment amb el seu interval de confiança del 95%. S'ha calculat la probabilitat acumulada global i per a cadascuna de les variables independents. La comparació de la supervivència entre els diferents grups s'ha analitzat mitjançant la prova de Mantel-Haenszel o "Log Rank test" i la prova de Breslow.

Posteriorment s'ha realitzat un model de regressió de riscos proporcionals de Cox per estimar el perill relatiu (hazard ratio) d'infecció tuberculosa amb el seu interval de confiança del 95%, per conèixer la contribució de cada variable independent ajustat per totes les altres variables. S'ha avaluat la proporcionalitat dels perills relatius durant el seguiment mitjançant un model de riscos proporcionals on s'han inclòs els termes d'interacció de cadascuna de les variables independents amb la variable temps de seguiment. S'ha utilitzat el paquet estadístic SPSS v.14 per tots els anàlisis.

5.2.2. Resultats.

5.2.2.1. Descripció dels participants en l'estudi.

Durant el període de seguiment (mediana de 50 mesos) dels 614 treballadors sanitaris seguits, va haver 145 conversions en 44805 persones-mes a risc, el que correspon a 3,8 per 100 persones-any (IC 95% de 3,7 a 4,0) (26,7% de conversions). La mediana del període de seguiment va ser de 53 mesos pels que al finalitzar el seguiment tenien encara la PT negativa. Pels que el resultat de la PT va ser positiva la mediana de seguiment va ser de 41 mesos.

La taula 4 mostra les característiques dels participants en el seguiment. Els treballadors eren predominantment dones (74,6%) amb una edat mitjana de 31,6 anys (DE de 7,7). Per estaments, el 58,3% eren personal d'infermeria, 23,8% metges (13,4% MIR), 11,9% tècnics i 6% zeladors. La mitjana d'anys

Objectiu 1: Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica

d'activitat laboral en el moment de la inclusió en el seguiment era de 9,4 anys (DE de 6,9), i el 27% treballaven en àrees d'alt risc d'exposició a tuberculosi. Només constava la vacunació amb BCG en el 8,3% dels treballadors.

Taula 4. Característiques dels treballadors inclosos en el seguiment de la PT¹ (n= 614)

	n	%
Sexe		
Home	156	25,4
Dona	458	74,6
Edat mitjana (DE) anys (rang de 20 a 58 anys)		31,6 (7,7)
Mitjana d'anys d'activitat laboral a l'inici del seguiment (DE) (rang de 1a 35 anys)		9,4 (6,9)
Vacuna amb BCG		
No	563	91,7
Sí	51	8,3
Àrea de treball		
Baix risc	448	73,0
Alt risc	166	27,0
Estament professional		
Facultatius	64	10,4
Metges residents	82	13,4
Personal d'infermeria	358	58,3
Tècnics	73	11,9
Zeladors	37	6,0

DE: Desviació estàndard

¹PT: Prova de la tuberculina

5.2.2.2. Incidència d'Infecció tuberculosa.

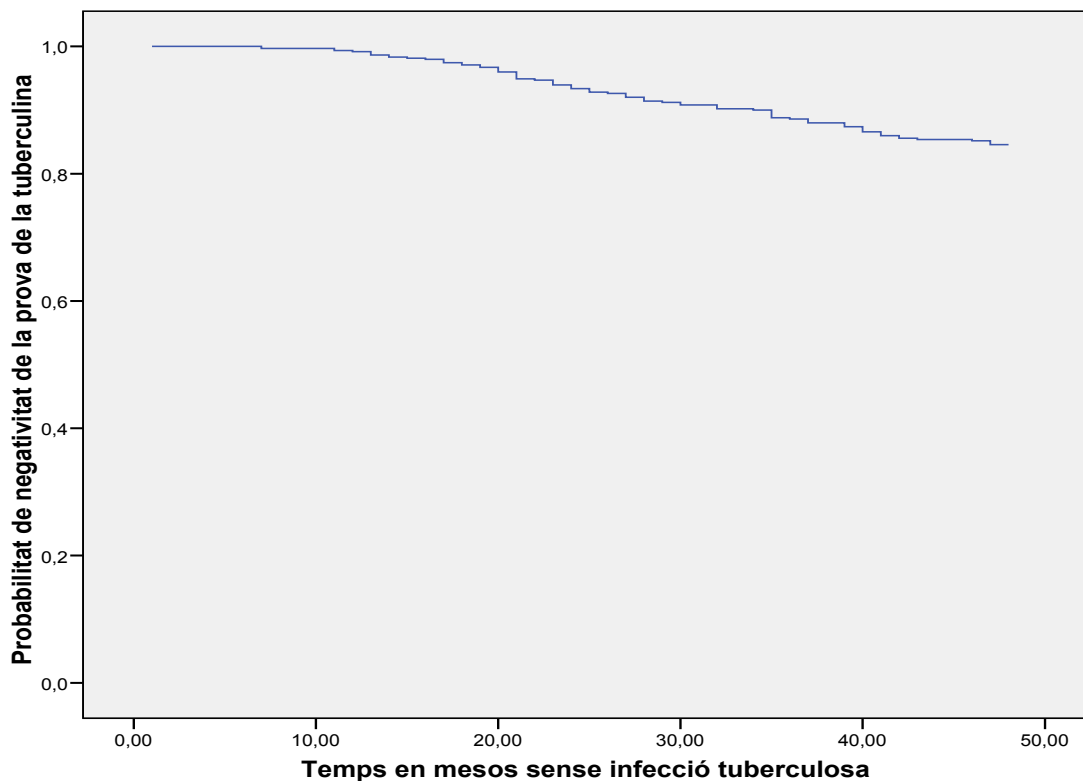
La taxa d'incidència anual ha variat de 46,8 per 100 persones-any a l'any 1990 fins a 1,08 per 100 persones-any a l'any 2007.

L'anàlisi de supervivència s'ha realitzat als 4 anys (48 mesos) ja que per una banda, degut al gran recanvi de personal, molts treballadors, entre ells els MIR, estan menys de 4 anys a l'hospital, i per altre banda, interessa conèixer la conversió recent, que és la que incrementa el risc de malaltia tuberculosa.

La probabilitat acumulada global d'infecció tuberculosa (PT positiva) al 4 anys ha estat del 15,5%, amb un interval de confiança del 95% de 12,6 a 18,5% (Figura 7). Al final dels 48 mesos de seguiment 81 treballadors tenien infecció tuberculosa.

S'han analitzat les característiques diferencials entre els casos no censurats i els censurats amb temps d'observació incomplet abans dels 48 mesos, per detectar diferències entre les diverses variables d'estudi. Els casos censurats abans dels 48 mesos han representat el 18% del total. Només s'han trobat diferències estadísticament significatives amb l'edat en el moment de la darrera PT i els anys d'activitat en el moment de la inclusió en el seguiment. Tant la mitjana d'edat com la mitjana dels anys d'activitat han estat superiors en els casos no censurats respecte als censurats abans dels 48 mesos (33 vs 30 anys i 10,5 vs 7,0 respectivament). Això pot ser degut al gran recanvi de personal que hi ha a l'hospital i que afecta sobretot a gent jove i amb menys anys d'activitat laboral. Aquest fet fa que sigui més difícil que no continuïn fent els exàmens de salut periòdics, i per tant les PT de seguiment. No obstant, aquestes diferències trobades no invaliden la utilització del mètode de supervivència.

Figura 7. Corba de supervivència Kaplan-Meier de probabilitat de continuar amb la prova de tuberculina negativa en els treballadors sanitaris de l'hospital als 4 anys de seguiment.



Comparació de corbes se supervivència.

La taula 5 mostra la probabilitat d'infecció tuberculosa segons les diferents variables independents. La incidència ha estat superior en les dones (17,2%, IC del 95% 13,0-20,9) que en els homes (11,4%; IC del 95% 5,1-16,8) ($P=0,06$). Segons l'àrea de treball, la incidència ha estat significativament superior en els treballadors de les àrees d'alt risc (21,2%; IC del 95% de 15,1-26,8) que en els de baix risc (12,3%; IC del 95% de 8,0-15,9).

Taula 5. Incidència d'infecció tuberculosa i interval de confiança del 95% als 4 anys segons diferents variables.

	Incidència acumulada	IC95%	Valor de P*
Total	15,5	12,6-18,5	
Sexe			0,06
Home	11,4	5,1-16,8	
Dona	17,2	13,0-20,9	
Grup d'edat			0,774
<26anys	14,2	8,12-19,8	
26-35 anys	16,1	12,1-19,9	
>35 anys	15,2	9,12-20,8	
Vacunació amb BCG			0,888
No	16,1	12,08-19,9	
Si	15,2	5,2-24,8	
Àrea de treball			0,004
Baix risc	12,3	8,1-15,9	
Alt risc	21,2	15,1-26,8	
Estament professional			0,395
Facultatiu	11,2	3,16-28,8	
Metges residents	19,3	9,2-28,8	
Personal d'infermeria	17,2	13,1-20,9	
Resta	11,4	6,1-17,8	
Període			<0,0001
1991-1995	57,3	39,4-74,6	
1996-2001	20,4	16,0-23,9	
2002-2007	6,1	4,0-7,9	

* test de Log-rank

No s'han trobat diferències estadísticament significatives segons el grup d'edat, la vacunació amb BCG ni l'estament professional, però la incidència ha estat superior en el grup d'edat de 26 a 35 anys (16,1%; IC del 95% de 12,0-19,9) i ens els MIR (19,3%;IC del 95% de 9,2-28,8). Segons el període de l'any de la darrera PT, la incidència ha estat superior en el període de 1990 a 1995 (57,3%;IC del 95% de 39,4-74,6), i en el de 1996 a 2001(20,4%;IC del 95% de 16,1-23,9) i menor en el de 2002 a 2007 (6,1%;IC del 95% de 4,0-7,9) ($p < 0,0001$). Les figures 8 - 13 mostren les corbes de Kaplan Meier amb la probabilitat d'infecció tuberculosa per grup d'edat, sexe, àrea de treball, estament professional, vacunació amb BCG i període.

Figures 8 - 13. Corbes de supervivència Kaplan-Meier de probabilitat de continuar amb la prova de tuberculina negativa en els treballadors sanitaris de l'hospital als 4 anys de seguiment segons grup d'edat, sexe, àrea de treball, estament professional, vacunació amb BCG i període.

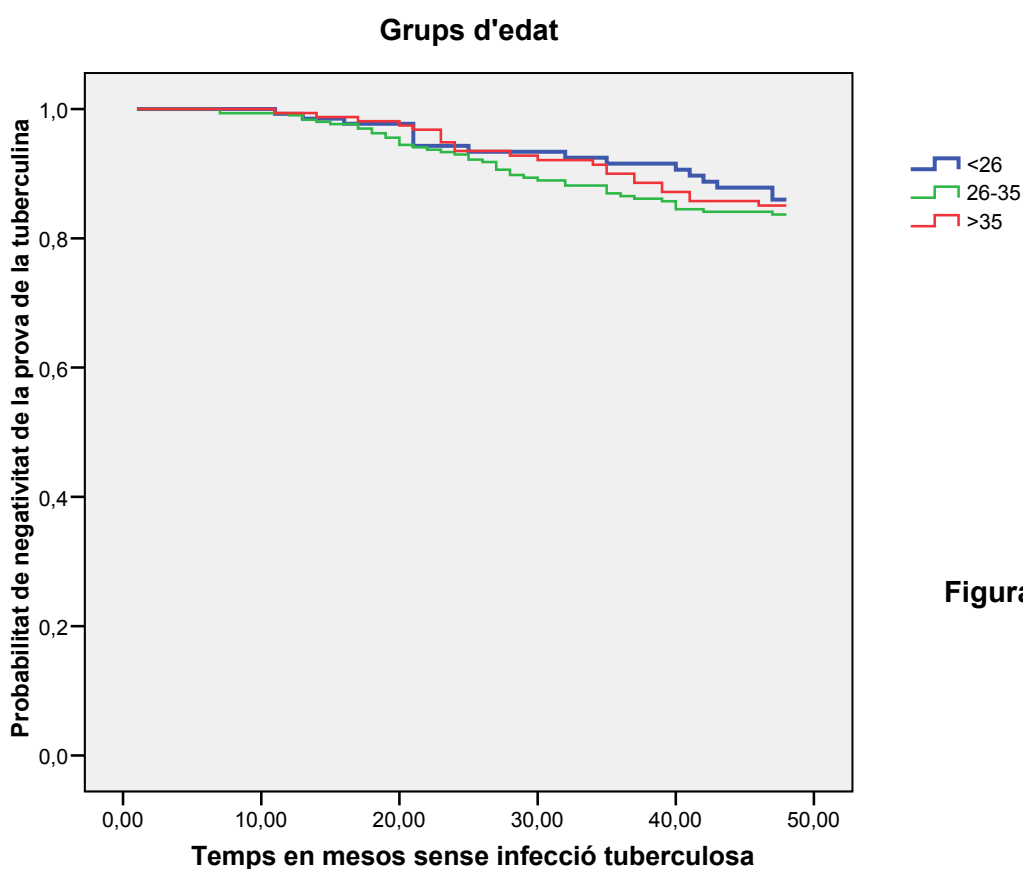


Figura 8

Objectiu 1: Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica

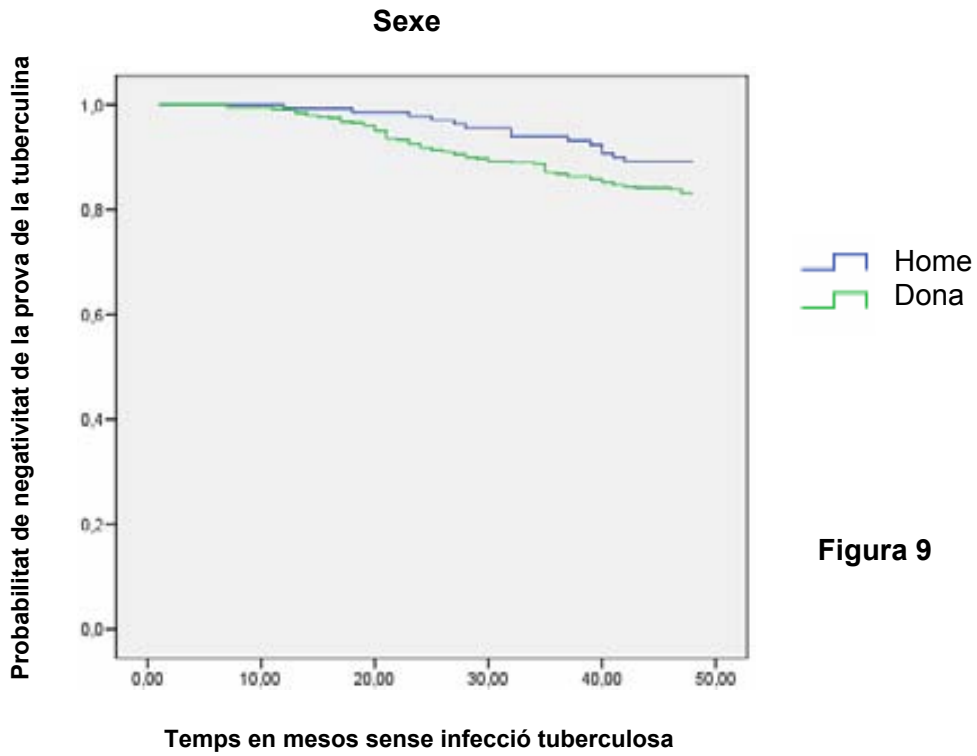


Figura 9

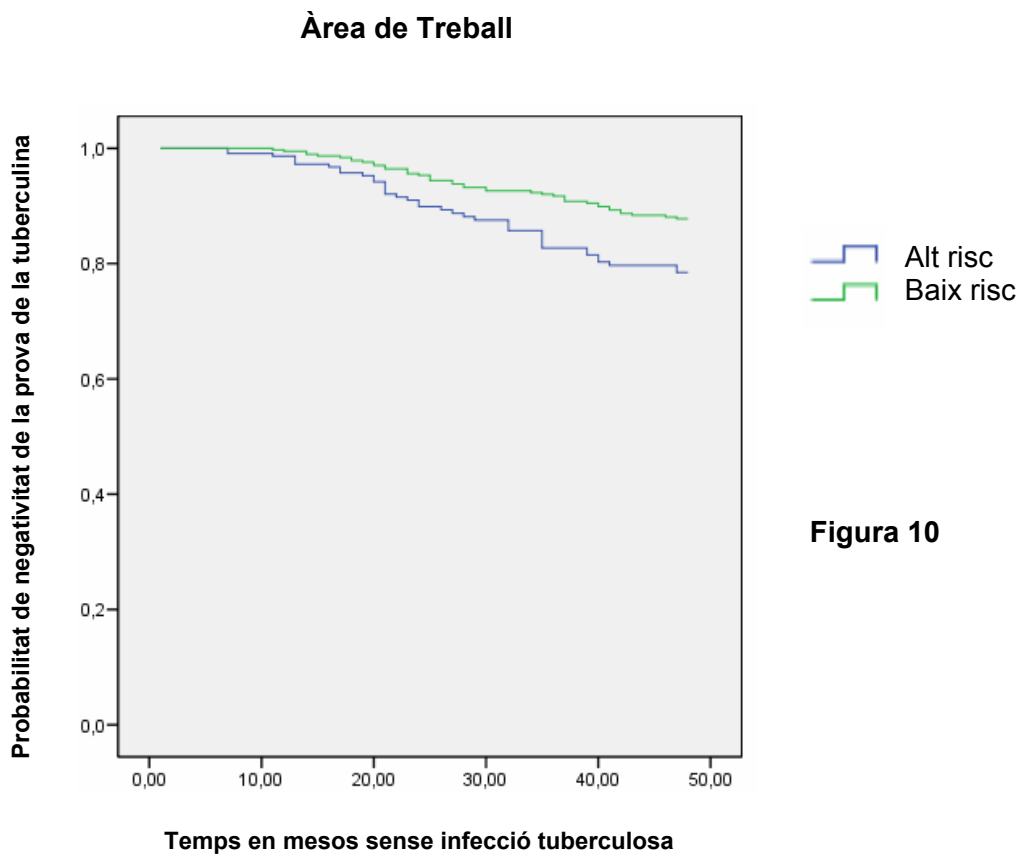
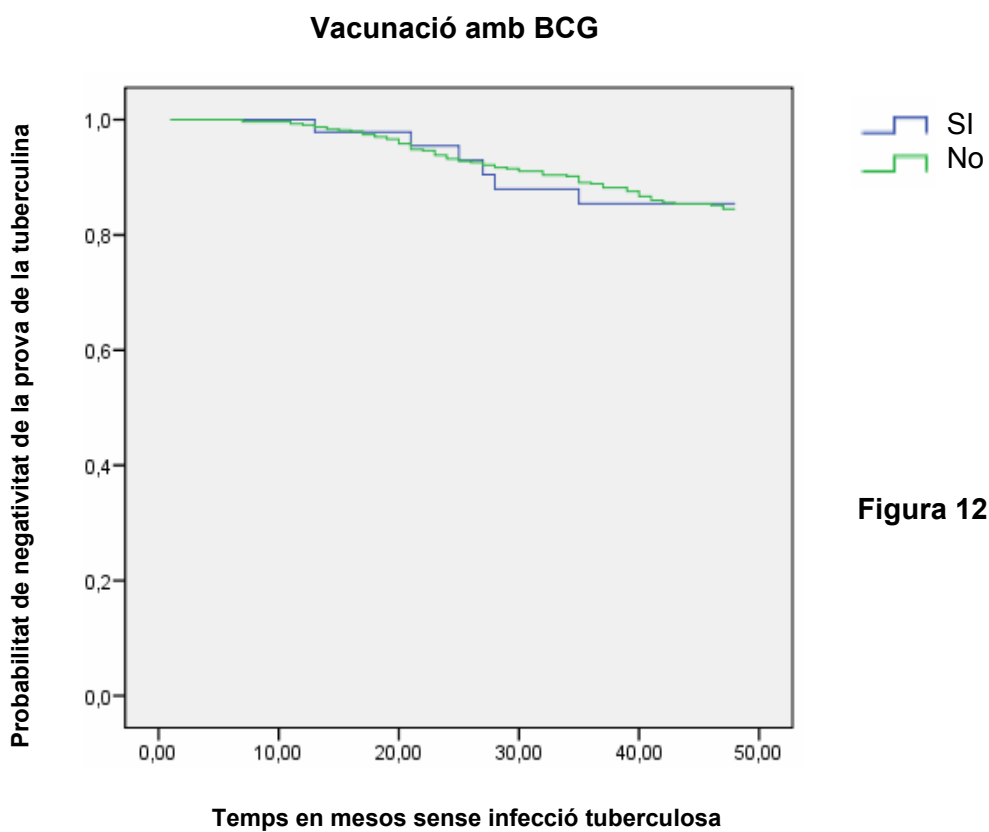
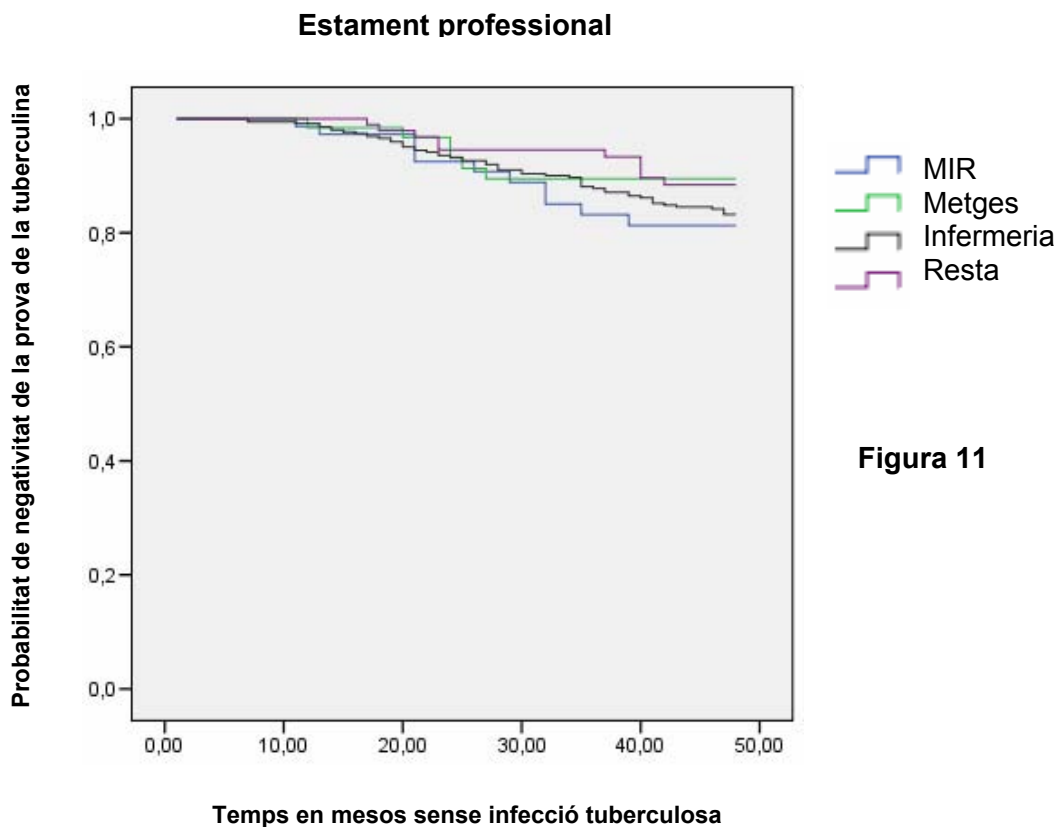


Figura 10



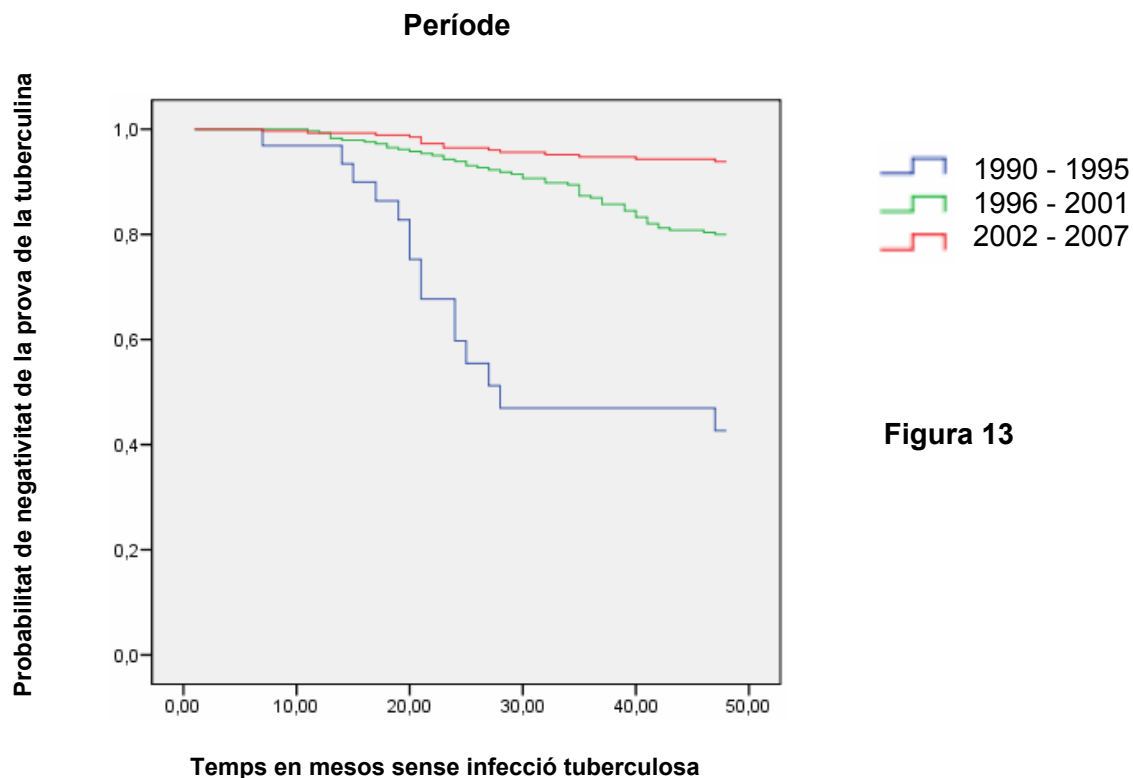


Figura 13

Regressió de Cox.

S'ha analitzat el perill relatiu (PR) d'infecció tuberculosa utilitzant tot el temps de seguiment (Taula 6). En el model s'han inclòs les variables significatives a l'anàlisi univariant. L'edat i l'estament professional s'han introduït independentment de la seva significació. La vacunació amb BCG no ha donat resultats significatius i no s'ha inclòs en el model.

En el model final s'ha trobat que els treballadors de les àrees d'alt risc tenen un risc d'infecció tuberculosa 1,55 vegades superior que els de les àrees de baix risc (IC 95% de 1,05-2,27). Els MIR i personal d'infermeria, comparats amb els zeladors i tècnics, tenen un risc superior d'infecció no significatiu (PR= 1,27; IC 95%:0,68-2,60, i PR=1,20; IC95% de 0,69-2,07 respectivament). Tampoc s'han trobat diferències significatives segons el grup d'edat i el sexe, amb un risc superior en els grup d'edat de 26-35 anys i de més de 35 anys.

Objectiu 1: Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica

La prova de significació del conjunt dels termes d'interaccions indica que no és significatiu (chi-square= 8,85 p=0,264). Això indica que el model estimat no vulnera de forma significativa el supòsit de proporcionalitat.

Taula 6. Perill relatiu (PR) (IC95%) d'infecció tuberculosa. Anàlisi multivariant.

	PR	IC 95%	Valor de p
Sexe			0,73
Home	1	-	
Dona	0,92	0,59-1,45	
Grup d'edat			0,68
<26anys	1	-	
26-35 anys	1,22	0,77-1,94	
>35 anys	1,20	0,72-2,00	
Àrea de treball			0,02
Baix risc	1	-	
Alt risc	1,55	1,05-2,27	
Estament professional			0,889
Facultatiu	1,10	0,57-2,15	
Metges residents	1,27	0,68-2,60	
Personal d'infermeria	1,20	0,69-2,07	
Resta	1	-	

5.3. Discussió.

5.3.1. Prevalença d'infecció tuberculosa.

Els resultats mostren la importància de realitzar la vigilància epidemiològica dels treballadors de l'hospital en relació a la infecció tuberculosa. La prevalença basal global ha estat del 25,7%, sent superior en els primers períodes (44,2%) que en els darrers (15,8%). Si es compara amb les dades de prevalença en el personal sanitari als països d'alta renda econòmica, la majoria dels estudis realitzats als EEUU, la mitjana és del 24% (rang de 4-46%). En els països de baixa renda econòmica, la mitjana de prevalença és del 63% (rang de 33-79%)²⁰.

Les xifres trobades en aquest estudi són molt similars a les de la prevalença de la població general a Catalunya en els mateixos períodes⁹⁶. S'ha de tenir en compte al comparar dades d'infecció tuberculosa amb altres dades publicades a la població general d'Espanya, que la tècnica de la PT ha variat al llarg del temps, que molts estudis s'han realitzat en mostres no representatives de la població d'Espanya o Catalunya, que molts estudis no descriuen els intervals de confiança (important per valorar la precisió estadística), i que no tots els estudis han tingut en compte la vacunació amb BCG⁹⁶.

Els factors de risc associats a la PT positiva han estat el sexe (homes), l'edat, els anys d'activitat laboral, la vacunació amb BCG i l'estament professional. Aquests factors de risc també s'han trobat en altres estudis, on l'edat⁹⁷⁻⁹⁹, els anys d'activitat laboral⁹⁸⁻¹⁰⁰ reflecteixen una major possibilitat d'haver estat en contacte amb malalts amb tuberculosi. La relació amb el sexe també ha estat trobada en altres treballs realitzats tant en personal sanitari com en població general, on està descrita una major prevalença d'infecció en els homes. La vacunació amb BCG també ha estat relacionada amb la PT positiva en altres estudis^{97, 99-101}, el que pot reflectir la existència de falsos positius en la PT en els vacunats amb BCG. La prevalença basal ha estat més alta en personal no sanitari i zeladors (38,9% i 46,8% respectivament) . Això pot se degut a que

l'edat mitjana d'aquests col·lectius de treballadors és més alta que la del personal sanitari (MIR i personal d'infermeria) (edat mitjana en personal no sanitari de 34,0% vs 32,0% en personal sanitari amb una $p < 0,001$), malgrat que al ajustar per edat la prevalença continua sent superior en aquests col·lectius. Una explicació es pot atribuir a que, per una banda, tenen menys coneixements epidemiològics de la malaltia i, per altra banda, que poden tenir altres factors de risc no laborals (lloc de residència, nivell socioeconòmic), que no s'han recollit en aquest treball. En un estudi realitzat a la ciutat de New York⁹⁷ es van trobar també prevalences basals superiors en personal no sanitari (personal de neteja, manteniment, seguretat). L'explicació que proposaven era de que aquests treballadors tenien contactes breus amb els pacients però diàriament, i es donava poca importància a la utilització de les mesures de protecció com són les mascaretes. Per aquests motius no es solen incloure en programes formatius sobre les mesures de prevenció, perquè històricament no s'han considerat com a grup de risc per la TB.

Cal destacar que dels que es va realitzar la segona PT per detectar l'efecte empenta, un 13,6% van estar positius (falsos negatius). Aquests treballadors s'haurien considerat en el seguiment posterior com a convertors recents amb indicació de TIT innecessària. El percentatge d'efecte empenta trobat en el nostre hospital (10,8%) és superior al descrit en altres estudis^{102, 103}, amb percentatges de 5,2 i 2,8% respectivament, malgrat que la situació epidemiològica i de vacunació amb BCG és diferent a la del nostre medi.

5.3.2. Incidència d'infecció tuberculosa.

La densitat d'incidència en els primers anys de l'estudi és elevada i molt similar en comparació a altres dades del nostre país⁴³ en períodes de temps similars. Això pot reflectir el gran nombre de casos de malalts amb TB atesos a l'hospital i la manca de mesures de control realitzades a principis dels anys 90.

En comparació amb els països de baixa renda econòmica, la incidència mitjana anual en el personal sanitari és del 5,8% (rang del 0-11%) i en països

d'alta renda del 1,1% (0,2-12%)²⁰. Aquesta variabilitat l'atribueixen a la diferent exposició de malalts amb TB i que es estimada pel nombre anual de casos de TB ingressats a cada hospital, i també a la presència o absència de mesures de control adequades a cada centre.

La incidència acumulada als 4 anys ha estat del 15,5%, (IC 95% de 12,6 a 18,5). Aquesta incidència ha estat significativament superior en els treballadors d'àrees d'alt risc per la tuberculosi. També ha estat superior, encara que no de forma estadísticament significativa, en els MIR i en el grup d'edat de 26 a 35 anys. L'associació amb l'àrea de treball s'ha trobat en altres estudis^{18, 104, 105}, on també s'han trobat associacions amb l'estament professional. En el present treball, el risc ha estat superior, però no significatiu, en els MIR i el personal d'infermeria. L'explicació potser de que, són els treballadors que estan més temps en contacte amb els malalts i/o realitzen procediments que poden generar aerosols. Per altre banda, els MIR, estan més temps a la Unitat d'Urgències on s'atenen malalts que encara no estan diagnosticats, i treballen en situacions estressants que poden produir un cert grau d'immunosupressió.

5.3.3. Evolució de la prevalença e incidència de la infecció tuberculosa.

Tant la prevalença basal com la incidència acumulada han estat superior en els primers períodes que en els darrers anys d'estudi. Això podria ser degut en part a una disminució de la incidència de malalts amb tuberculosi el que es reflecteix amb una disminució dels malalts ingressats per TB a l'hospital (150 anuals a l'inici fins a 50 aproximadament en els darrers períodes). D'altre banda també pot estar relacionat a una millora del compliment de les mesures de control de la tuberculosi nosocomial que s'han anat realitzant a l'hospital al llarg de tot el període estudiat, el mateix que s'han trobat en altres estudis¹⁷⁻¹⁹.

Està documentat de que quan disminueix el nombre de malalts ingressats per TB s'incrementa el retard en el diagnòstic dels mateixos³¹. En aquest sentit, en el nostre hospital en els darrers anys s'han realitzat 10 estudis de contacte en treballadors sanitaris per exposició accidental a malalts bacil·lífers sense mesures de protecció. De totes les persones estudiades, s'han detectat 5 casos

de conversions i cap cas de TB relacionada amb aquests casos. La majoria d'aquestes exposicions han estat pel retard en el diagnòstic i/o per no realitzar l'aïllament davant la sospita clínica.

Les dades de prevalença e incidència superiors en els primers períodes, podrien explicar-se parcialment per la vacunació amb BCG (el percentatge de vacunats amb BCG és superior en els primers anys que en els darrers anys). A Catalunya entre l'any 1965 fins a principis de l'any 1980, i durant més anys en altres províncies de l'estat espanyol es van vacunar milions d'individus. Malgrat que aquesta dada es pregunta sistemàticament a tothom i es mira la cicatriu, possiblement es pot haver inclòs algun individu amb una PT positiva deguda a la vacunació. Això pot haver donat una sobreestimació d'infeccions tuberculosos.

5.3.4.Limitacions.

Una limitació de l'estudi és que, com ja s'ha comentat, l'examen de salut és voluntari, per tant, pot haver un biaix de selecció, i aquestes dades poden no ser representatives de tota la població dels treballadors de l'hospital. En comparació a les dades de població de l'hospital, en aquest estudi hi ha estaments professionals que estan sobrerrepresentats (MIR i el personal no sanitari), mentre que d'altres estan infrarrepresentats (personal facultatiu).

També s'ha de tenir en compte que la influència que la immigració ha tingut en els darrers anys en la prevalença d'infecció i incidència de TB a la població general, també pot haver influït en el personal sanitari. Això ha passat en altres països com els EEUU¹⁰⁶, on es va trobar que els factors associats independentment amb la conversió de la PT en personal sanitari eren el haver nascut fora dels EEUU, i el realitzar-se la PT com a part d'un estudi de contacte en el treball. Al nostre medi i al nostre hospital, el personal sanitari immigrant és encara baix, però està augmentat en els darrers anys.

No s'ha pogut analitzar el risc comunitari, i per tant no es pot descartar la infecció tuberculosa com a resultat d'una transmissió comunitària. No s'han ajustat les dades segons l'àrea de residència dels treballadors ni segons el nivells socioeconòmic. Segons Sepkowitz¹⁰⁷ en els hospitals on ingressen pocs

casos de tuberculosi a l'any, és on la transmissió comunitària podria ser més important que la ocupacional en els treballadors de l'hospital.

L'efecte empenta (efecte booster) interfereix en la interpretació de la PT, i complica els programes de vigilància de la TB en personal sanitari, basats en aquesta prova. Malgrat que aquest efecte és màxim quan l'interval entre la primera i la segona PT és entre 1 i 5 setmanes, en alguns casos es pot detectar 1 o més anys després d'una primera PT negativa⁵⁷. A Catalunya aquest efecte és poc freqüent en els infectats per micobacteris ambientals, perquè es considera tradicionalment que la prevalença és baixa, malgrat que està poc estudiat. Per altra banda, l'efecte empenta és més freqüent en vacunats, tant per l'avaluació de la prevalença de la infecció tuberculosa, com per demostrar una verdadera o falsa conversió tuberculínica.

En aquest estudi es realitza sistemàticament a tots els treballadors de l'hospital la tècnica dels 2 passos, per detectar aquest efecte. Malgrat aixó un 30% aproximadament no va tornar a realitzar-se la segona PT a l'examen de salut inicial, i potser en el seguiment anual es podria haver considerat com a convertor, incrementant les taxes de conversió falsament. Però aquests casos van ser més freqüents en els darrers 5 anys i en treballadors joves, on la vacunació amb BCG és menys freqüent.

Per últim destacar que pot haver manca de potència per detectar diferències significatives per la baixa grandària de la mostra en determinades variables.

5.3.5. *Conclusions.*

1. La prevalença e incidència d'infecció tuberculosa en el personal sanitari de l'hospital és elevada, malgrat que ha disminuït al llarg del període estudiat.
2. Hi ha un percentatge considerable de treballadors amb efecte empenta que es podien haver classificat erròniament com a conversions recents en el seguiment.
3. La incidència d'infecció tuberculosa és significativament superior en els treballadors d'àrees d'alt risc per la TB, i també en els MIR i personal d'infermeria malgrat que no ha esta estadísticament significatiu.
4. El compliment dels treballadors en el programa de vigilància, avaluat amb el percentatge de treballadors sanitaris que no tornen a realitzar-se la segona PT basal, no és alt.
5. No s'ha detectat cap cas de TB a l'examen inicial del treballador amb la PT.

5.3.6. *Recomanacions.*

Malgrat la disminució de la infecció tuberculosa en els treballadors sanitaris, s'ha de tenir en compte, el que s'ha comentat abans, de que quan disminueix el nombre de malalts ingressats s'incrementa el retard diagnòstic, amb l'increment del risc d'exposició accidental ocupacional. Per tant s'ha de continuant fent esforços d'educació sanitària dels treballadors per la detecció precoç dels malalts amb TB i pel compliment de les mesures d'aïllament i utilització dels equips de protecció personal.

Per altra banda, també s'haurien de realitzar activitats d'informació per incrementar el compliment dels treballadors en el programa de vigilància de la infecció tuberculosa, sobre tot en els treballadors d'àrees d'alt risc i en els MIR i treballadors joves de nova incorporació.

Objectiu 2.

Determinar la incidència de TB en el col·lectiu sanitari i descriure les característiques clíniques i epidemiològiques

6. Determinar la incidència de TB en el col·lectiu sanitari i descriure les característiques clíniques i epidemiològiques.

6.1. Metodologia:

6.1.1. Disseny de l'estudi: estudi retrospectiu entre 1988 i 2002 i prospectiu entre 2003 i 2007 (20 anys)

6.1.2. Població d'estudi

Personal sanitari de l'hospital exposat, incloent en aquesta definició el personal que presenta un contacte més directe amb el malalt i/o amb mostres biològiques. Es van incloure metges, diplomats d'infermeria, auxiliars d'infermeria, personal tècnic de laboratori i zeladors.

6.1.3. Variables d'estudi:

Definició de cas de TB: Diagnòstic basat en dades clíniques i radiològiques confirmades per microbiologia o histologia en la majoria dels casos.

Per a cada cas es van recollir una sèrie de dades:

- Edat: mesurada en anys en el moment del diagnòstic
- Sexe: home i dona
- Localització de la tuberculosi: Pulmonar o extrapulmonar.
- Procediment diagnòstic: bacil·loscòpia, cultiu, biòpsia, punció pleural.
- Àrea de treball en el moment del diagnòstic de TB
- Estament professional: Metges adjunts, metges residents, diplomats d'infermeria, auxiliars d'infermeria i tècnics de laboratori.
- Antecedent de prova de tuberculina prèvia i resultat.
- Risc extralaboral: estudi de contactes per descartar cas índex extralaboral

6.1.4. Font d'informació

La informació s'ha obtingut a partir dels registres dels serveis de Pneumologia i de Medicina Preventiva de l'hospital.

6.1.5. Anàlisi estadístic.

S'ha calculat la probabilitat acumulada anual a partir dels casos nous de tuberculosi, utilitzant com a denominador la població exposada anual. La informació de la població exposada s'ha obtingut de les memòries de l'hospital. Per evitar les variacions anuals, els casos s'han agrupat en períodes de 5 anys: 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007. S'ha calculat el nombre de població exposada utilitzant el nombre de població a meitat de cada període quinquennal multiplicat per 5. L'estudi de tendència entre els períodes estudiats s'ha analitzat amb la Regressió de Poisson mitjançant el procediment GENMOD del SAS. S'ha calculat també la probabilitat acumulada segons l'estament professional utilitzant la mitjana de població exposada en el període estudiat.

S'han comparat les dades amb les de la població general de 15 a 64 anys de Catalunya. Les dades de d'incidència anual de TB de la població de Catalunya s'han obtingut del Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi de Catalunya del Departament de Salut.

S'ha realitzat una anàlisi estandarditzada per estudiar el possible excés de risc de TB en els treballadors de l'hospital. S'ha considerat la distribució de la plantilla de treballadors com la cohort en estudi. Només es disposava de la plantilla per edat i sexe en els anys 1992-1998 i 2002-2004. S'ha utilitzat la distribució de plantilla de treballadors de 1992 en el període 1988-1992, la de l'any 1995 en el període 1993-1997, la de l'any 1998 en el període 1998-2002 i la del 2004 en el període 2003-2007.

S'ha calculat la Raó d'incidència Estandaritzada (RIE) per TB en cada període quinquennal, calculant la raó entre el nombre de casos observats i el nombre de casos esperats de TB. Si la RIE és major que 1 indica que existeix excés de risc, si és inferior a 1 indica que existeix menys risc que l'esperat, i si

és 1 indica que no existeix risc. Para mesurar la significació de la RIE s'han calculat els intervals de confiança del 95% de la RIE. Si l'interval no inclou el valor 1 indica que la RIE és estadísticament significativa¹⁰⁸. El nombre de casos esperats de TB s'ha calculat aplicant les taxes d'incidència de TB del Programa de Prevenció i Control de la TB de Catalunya durant el període d'estudi a la distribució per edat i sexe de la plantilla de treballadors. S'ha utilitzat per a cada període quinquennal les taxes de l'any 1992,1998 i 2004.

6.2. Resultats

6.2.1. Característiques epidemiològiques

Durant aquests 20 anys d'estudi es van detectar 22 casos de tuberculosi en personal sanitari, dels quals 8 (36,4%) eren homes i 14 (63,6%) dones, amb una edat mitjana de 29 anys(rang de 21-46 anys). El 45% tenien menys de 25 anys. L'estament professional i el lloc de treball es descriuen a la taula 7. Cal destacar que el 36,4% del casos han estat metges residents i un 45,5% eren personal d'infermeria. Pràcticament el 50% del casos treballaven a urgències. S'ha considerat urgències com a lloc de treball dels metges residents amb guàrdies de medicina interna per ser el lloc de més exposició.

Dels 22 casos detectats, 7 tenien una prova de la tuberculina prèvia, que en 4 d'ells es va considerar positiva.

En tots els casos es va realitzar l'estudi de contactes de la major part dels familiars convivents, descartant-se un origen extralaboral per no detectar-ne cap cas font.

Dos dels tres casos d'Anatomia Patològica es van relacionar amb la realització de la necròpsia d'un malalt amb tuberculosi no coneguda, encara que no es va poder confirmar el microorganisme per problemes tècnics amb el cultiu de la micobacteri.

Taula 7. Característiques epidemiològiques dels casos de tuberculosi en personal sanitari. HUGTiP 1988-2007.

	n	%
Estament professional		
Metges residents	8	36,4
Auxiliar d'infermeria	6	27,3
D. d'infermeria	4	18,2
Metge adjunt	3	13,6
Tècnic de laboratori	1	4,5
Lloc de treball		
Urgències	10	45,5
Anatomia Patològica	3	13,7
Microbiologia	2	9,1
Sala d'hospitalització	3	13,7
Laboratori d' hematologia	1	4,5
Laboratori de bioquímica	1	4,5
Unitat de Cures Intensives	1	4,5
Unitat de desintoxicació	1	4,5

6.2.2. Característiques clíniques

La forma de tuberculosi més freqüent va ser la pulmonar en 13 casos (59,2%), seguida de l'envasament pleural en 7 (31,8%). Hi va haver un cas de tuberculosi de l'ós concomitant amb pulmonar i dos de tuberculosi en parts toves per punció percutània accidental.

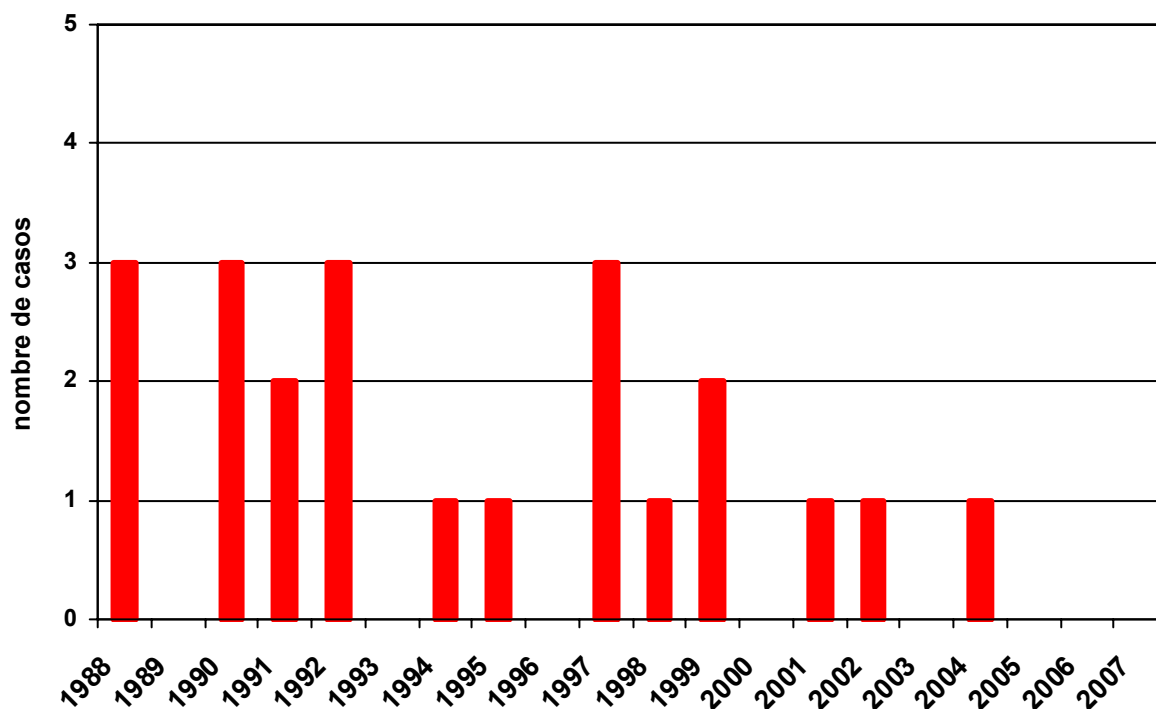
El diagnòstic de la TB de forma pulmonar es va establir en tots els casos mitjançant baciloscòpia positiva que es va confirmar per cultiu de Löwenstein. En un cas la tinció de Ziehl-Neelsen va ser negativa i posteriorment en el cultiu es va aïllar *Mycobacterium tuberculosis*. En el cas de les pleuritis tuberculoses, en 5 el diagnòstic es va fer per citologia linfocitària i valors d'adenosindeaminasa superiors a 45 UI/l. En les 2 restants es va aïllar *M. tuberculosis* en el cultiu. En un d'ells es va observar granulomes necrosants a la biòpsia pleural. Els casos de punció accidental es van diagnosticar per la presència de granulomes a la biòpsia de parts toves i PT positiva.

Tots els malalts van curar amb pautes de tractament de 9 o 6 mesos, però un treballador va precisar un retractament per resistència primària a la isoniazida.

6.2.3. Incidència de tuberculosi en el personal sanitari de l'hospital.

A la figura 14 es presenta la distribució anual dels casos de TB en el nostre hospital en el període estudiat segons any de diagnòstic. Segons aquesta figura es poden observar 4 pics de TB ens els anys 1988, 1990, 1992 i 1997. La probabilitat acumulada anual per períodes quinquennals ha variat de 164,18 per 100.000 habitants en el període 1988-1992 a 12,01 per 100.000 en el darrer període 2003-2007 (Taula 8), L'anàlisi de tendència ajustat per edat mostra diferències estadísticament significatives ($p=0,00019$) (Figura 15). A cada període estudiat la incidència baixa en mitjana un 49,7%.

Figura 14. Nombre de casos de TB en personal sanitari de l'HUGTiP, 1988-2007.

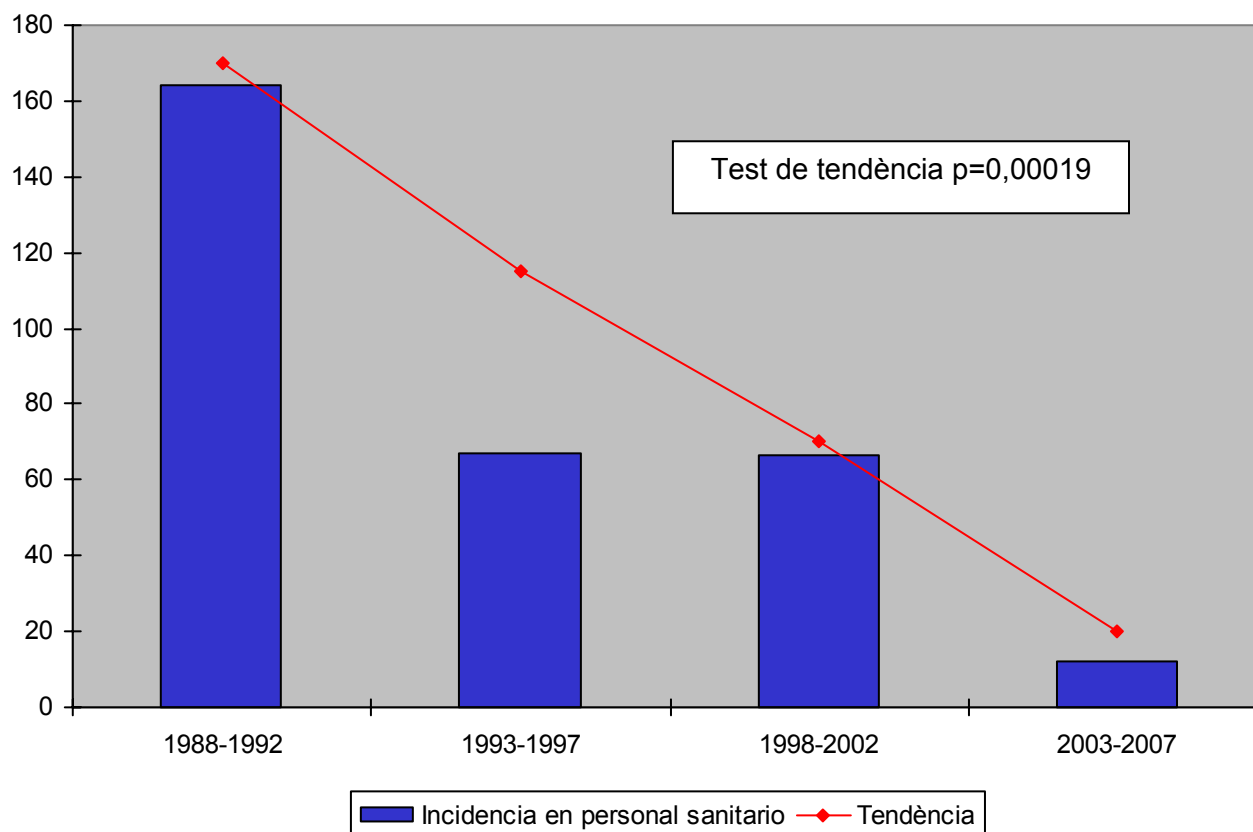


Taula 8. Probabilitat acumulada anual de TB per 100.000 habitants per períodes quinquennals utilitzant la població exposada a meitat de període.

Període	Personal sanitari		
	Casos TB	Incidència	Població a meitat període
1988-1992	11	164,18	1340
1993-1997	5	66,84	1496
1998-2002	5	66,66	1500
2003-2007	1	12,01	1664

Per calcular la probabilitat acumulada anual s'han dividit els casos de TB en el període quinquennal per la població a meitat de període multiplicada per 5.

Figura 15. Probabilitat acumulada de TB en personal sanitari de l'HUGTiP. Anàlisi de tendència 1988-2007.



6.2.4. Comparació de la incidència amb la població general.

A la Taula 9 s'observa que es detecta un excés d'incidència de TB estadísticament significativa en el període 1988-1992 (RIE de 2,64; interval de confiança del 95% de 1,44 a 4,78). En els períodes 1993-1997 i 1998-2002 també s'observa un excés d'incidència però estadísticament no significativa. Pel contrari, en el període 2003-2007 s'observa un 42% menys d'incidència de TB respecte a l'esperada, encara que no és estadísticament significativa (RIE=0,58; IC 95% de 0,05 a 4,9).

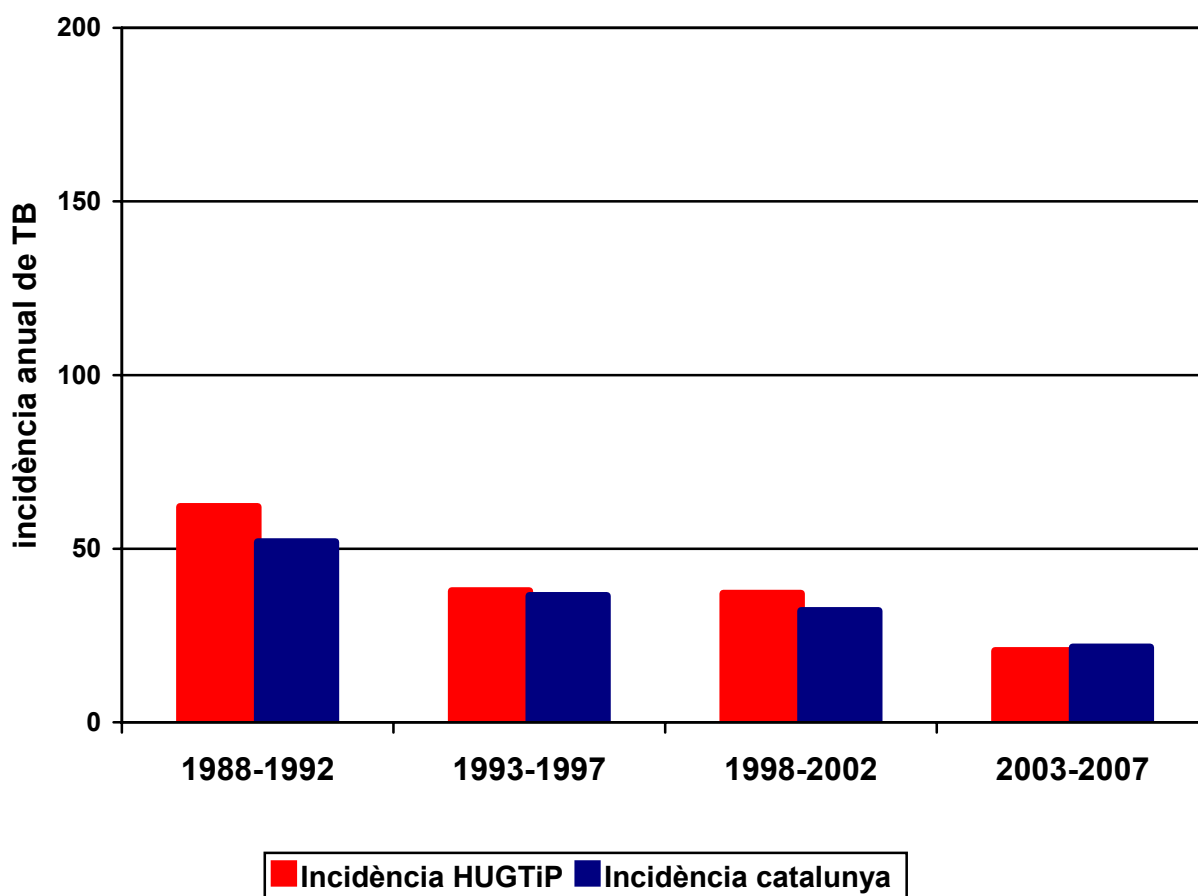
Taula 9. Raó d'incidència estandarditzada de TB en el personal sanitari de l'HUGTiP en comparació amb la població general de Catalunya.

Període	Casos observats	Casos esperats	RIE	IC 95%
1988-1992	11	4,2	2,64	1,44-4,78
1993-1997	5	2,8	1,76	0,91-5,54
1998-2002	5	2,7	1,79	0,91-5,54
2003-2007	1	1,7	0,58	0,05-4,90

A la Figura 16 es mostren les taxes d'incidència ajustades per edat i sexe en comparació a les de la població general de Catalunya pels mateixos períodes d'estudi.

La probabilitat acumulada anual mitjana en tot el període estudiat segons estament ha estat en els metges residents de 266,7 per 100.000, en els metges adjunts de 93,7 per 100.000 i en el personal d'infermeria de 62,5 per 100.000.

Figura 16. Taxes estandarditzades de TB en el personal sanitari de l'HUGTiP i taxes de la població de Catalunya, 1988-2007.



6.3. Discussió

Els resultats d'aquest estudi posen de manifest l'existència d'un increment de casos de TB en personal sanitari, sobre tot a les àrees dels serveis d'urgències on els metges residents estan exposats moltes hores al llarg de la seva formació, i a les àrees on es manipula material de risc com són, fonamentalment, els laboratoris de microbiologia i els serveis d'anatomia patològica. L'anàlisi de tendència mostra una reducció important del nombre de casos al llarg del període estudiat. Per altra banda, si es compara la incidència anual en el personal sanitari del nostre hospital amb la incidència de la malaltia a la població general de Catalunya, les dades mostren un excés de casos en el personal sanitari en el període de 1988 a 2002, sent més important en el primer període (1988-1992), mentre que en el període més recent (2003-2007) el nombre de casos ha estat inferior a l'esperat. Això pot ser degut a dos factors: una disminució de la incidència de TB a la població de Catalunya al llarg del període estudiat, i una millor implementació de les mesures de control de la TB a nivell hospitalari. Les taxes d'incidència de TB en personal sanitari són en global més elevades en tots els països, però en els de elevada renda econòmica les dades són més variables o heterogènies²⁰. Aquesta variabilitat pot ser deguda en molts casos a aquesta millor implementació dels programes de control de la TB en aquests països²⁵. També s'ha de tenir en compte que, malgrat que ha hagut una disminució de la TB en la població general, el percentatge de casos de TB en població immigrant ha augmentat en els darrers anys, sent actualment un 43,7% aproximadament a Catalunya.

Es interessant destacar els dos casos del servei d'anatomia patològica, que es van presentar en dos metges residents que havien participat en la necròpsia d'un malalt amb TB activa. Malauradament, el cultiu en medi de Löwenstein es va contaminar i no es va poder realitzar l'aïllament de la micobacteria del malalt, el que va fer impossible la pràctica d'estudis gènics que haguessin pogut demostrar la relació entre els casos amb bacteriologia positiva. Existeixen diversos treballs a la literatura del risc de transmissió de TB durant la

realització de necròpsia en personal sanitari o en embalsamadors^{109, 110}, que han estat confirmats mitjançant mètodes de polimorfisme d'enzims de restricció. L'elevada incidència de casos en aquest col·lectiu de treballadors i en els exposats a exàmens post-mortem radica en l'elevat risc de contacte amb malalts amb TB activa però amb una baixa sospita clínica. Habitualment es tracta de formes pulmonars atípiques o de malaltia tuberculosa disseminada amb afectació peritoneal o meníngia. Un fet important que explica l'alt risc de transmissió en les sales de necròpsia és una protecció incorrecta a l'elevada concentració de petites partícules d'aerosol bacil·líferes que es desprenen al tallar els teixits o ossos amb serres mecàniques.

També cal destacar els 2 casos de TB en parts toves per punció percutània accidental. S'han publicat diversos estudis de casos d'inoculació directa deguts a accidents per punció percutània amb agulles contaminades^{111, 112}. En concret, s'han descrit casos d'inoculació directa de TB a les sales d'autòpsia. En el nostre hospital, els 2 casos van ser al laboratori de microbiologia.

En les dades aquí mostrades, la majoria dels casos es concentra a l'àrea d'urgències i en el personal sanitari que treballa en aquesta àrea. La incidència ha estat més elevada en els MIR, com s'ha trobat en altres estudis²⁷. Un dels principals factors de risc de transmissió de la TB és la duració de l'exposició al malalt amb TB. Els MIR són treballadors que estan molt de temps en contacte amb els malalts. Per altra banda, altres motius de l'elevada incidència de casos en aquest col·lectiu de metges residents poden ser els errors en l'aïllament dels casos potencials de tuberculosi pulmonar i la no utilització o deficient utilització de mascaretes protectores per la manca d'experiència, i la deficient ventilació en els espais destinats a l'assistència en urgències, el que fa més difícil aplicar unes mesures d'aïllament òptimes. En un estudi realitzat a EEUU per avaluar el compliment dels treballadors amb les mesures de prevenció i control nosocomial de la TB, pràcticament la meitat de les violacions d'aquestes mesures les van realitzar els metges en formació (portar l'equip de protecció personal adequat, o tancar la porta després d'entrar i sortir de l'habitació)¹¹³. La incidència en el personal d'infermeria també ha estat elevada, però ha estat inferior a la dels metges adjunts, al contrari que en altres estudis²⁴ que mostren

xifres més altes en aquest col·lectiu. Tampoc s'ha registrat cap cas en el col·lectiu de zeladors, malgrat que el temps de contacte amb els malalts és menor que el personal d'infermeria, també existeix risc de contraure la malaltia per exposició a potencials malalts durant els seus trasllats. Existeix la possibilitat de que algun cas de TB en aquests col·lectius hagi estat detectat i tractat fora de l'hospital, i que no s'hagi declarat als serveis mèdics per presentar-se la clínica després de deixar de treballar al nostre centre. Aquest fet pot ser més factible en aquests treballadors, on hi ha un gran moviment de personal.

També cal destacar que l'edat mitjana dels casos de TB ha estat de 29 anys i que un 45% dels casos tenien menys de 25 anys, dades que concorden amb altres estudis que mostren un increment de risc de TB en treballadors sanitaris joves¹⁴. Els motius d'aquest increment es poden atribuir en part a la manca d'experiència i al major contacte amb els malalts.

S'han de tenir en consideració que poden haver altres limitacions a l'hora d'interpretar els resultats d'aquest estudi. El fet de que el personal sanitari tingui més accés a l'atenció sanitària pot fer que la taxa de diagnòstic sigui major que la de la població general, però per altre banda s'ha de pensar en el biaix de "l'obrer sa" al comparar amb la població general que pot donar unes infraestimació de les taxes en els treballadors sanitaris. Altre limitació és que al no haver realitzat la detecció genètica de les soques no es pot comprovar que els casos de TB siguin secundaris a transmissió nosocomial. Però com ja s'ha comentat abans, en l'estudi de contactes realitzat a cada cas de TB en personal sanitari, no s'ha detectat cap cas font extralaboral. Per últim cal considerar que aquest hospital pot ser no representatiu de la situació de tot el personal sanitari de nostre medi (hospital de tercer nivell amb un hospital de dia de VIH).

En conclusió, després d'analitzar els casos de TB que s'han produït en el nostre hospital podem afirmar que la TB és un risc laboral, i que l'excés d'incidència en el personal sanitari es degut a la transmissió nosocomial. Malgrat que la situació global ha millorat, existeixen encara grups de treballadors sanitaris que presenten major risc, sobre tot persones joves, que

s'incorporen recentment en el món sanitari i en àrees on l'exposició és més freqüent com és el cas d'urgències. D'altre banda una disminució de la incidència de TB en la població general pot reduir l'experiència en el personal sanitari, i afavorir el retard diagnòstic i incrementar el risc de transmissió. Degut a que les possibilitats d'adquirir la malaltia no estan encara eliminades totalment, els esforços han d'anar dirigits a obtenir i mantenir unes mesures de protecció de forma eficaç a l'hospital, que incloguin educació sanitària continuada de reconeixement dels malalts de risc per fer aïllament correcte, la realització del diagnòstic precoç en malalts amb sospita de TB i la utilització de mesures de protecció respiratòria adequades.

Objectiu 3.

Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

7. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

7.1. Metodologia:

7.1.1. Disseny de l'estudi.

Cohort retrospectiu a partir de la informació registrada a la Unitat de Medicina Preventiva des de l'any 1996 fins l'any 2007 (12 anys). Malgrat que es disposava al registre de dades des de l'any 1988, la informació disponible a la base de dades no era del tot exhaustiva i per tant no s'ha utilitzat per realitzar aquest estudi.

7.1.2. Població d'estudi

Treballadors sanitaris de l'hospital amb prova de la tuberculina positiva a la Unitat de Medicina Preventiva i amb criteris d'indicació de TIT. Aquest TIT està indicat en tot el personal infectat en els quals la relació entre el benefici (en termes de prevenció de la malaltia) i el risc (per toxicitat farmacològica) sigui favorable. A tots els treballadors amb PT positiva se'ls hi ha realitzat una radiografia de tòrax per descartar la malaltia tuberculosa. S'ha considerat una PT positiva una induració igual o superior a 5 mm i igual o superior a 15 mm en els vacunats amb BCG. (Normativa SEPAR) .

Criteris d'inclusió:

1. Treballadors sanitaris de l'hospital: S'ha inclòs com a personal sanitari: metges i facultatius no mèdics, personal d'infermeria, tècnics i zeladors.
2. Criteris d'indicació de TIT: s'han inclòs :

- a) Convertors recents: viratge en un període inferior o igual a 2 anys, independentment de l'edat,
- b) PT positiva sense criteris de viratge en menors de 35 anys ,
- c) PT positiva amb risc individual de progressió a malaltia: (immunodeficiències, diabetes mellitus, gastrectomia, insuficiència renal crònica, entre d'altres)
- d) Exposició laboral a malalt amb tuberculosi bacil·lífera o a mostres biològiques amb *Mycobacterium tuberculosis*.

Criteris d'exclusió:

- 1. Malaltia tuberculosa activa: descartada o no per una Radiografia de Tòrax.
- 2. Contraindicació del tractament: hepatopatia activa o al·lèrgia a la isoniacida

7.1.3. Variables de l'estudi

Dependents:

- 1. Acceptació inicial del TIT: treballadors que rebutgen o no en un principi iniciar el tractament. S'ha considerat com a acceptació el fet d'iniciar el tractament, és a dir, la ingesta com a mínim d'una dosi d'isoniacida.
- 2. Compliment del TIT: treballadors que inicien i completen el tractament com a mínim 6 mesos. El no compliment del tractament inclou tant als que no han acceptat el tractament com als que no l'han completat com a mínim 6 mesos.

Independents:

- 1. Edat: Variable numèrica mesurada en anys en el moment de la PT positiva
- 2. Sexe: Home i dona
- 3. Àrea de treball: Lloc de treball en el moment de la PT positiva (com a mínim amb una antiguitat de 3 mesos). S'han diferenciat dues àrees segons el risc d'exposició a tuberculosi:
 - a. Alt risc: Servei d'Urgències, Àrees d'hospitalització amb probabilitat de més de 4 malalts amb Tuberculosi per any

(Servei de pneumologia, Servei de Medicina Interna, Hospital de dia de VIH), Servei de microbiologia, Unitat de broncoscòpies i Servei d'Anatomia Patològica. L'àrea de treball del metges residents, independentment de la seva especialitat, s'ha considerat com d'alt risc perquè es passen gran quantitat del seu temps laboral al Servei d'Urgències.

b. Baix risc: la resta de serveis i/o unitats.

4. Categoria o estament professional: s'han agrupat en 4 categories:
 - a. Facultatius
 - b. Metges residents
 - c. Infermeres i auxiliars d'infermeria
 - d. Tècnics
 - e. Zeladors
5. Anys d'activitat laboral: variable numèrica mesurada en anys en el moment de la PT positiva
6. Vacunació amb BCG: Es considera que la persona ha estat vacunada si aportava documentació acreditativa o presentava la cicatriu típica de la vacuna.
7. Convertor recent: (Viratge) treballador amb un increment de la induració ≥ 5 mm dins d'un període màxim de 2 anys des de que hi ha constància d'una PT negativa.
8. Induració de la PT: mesurada en mm.
9. Risc individual de progressió a malaltia: Presència o no d'algun criteri de risc individual (diabetes, immunosupressió,...)
10. Exposició laboral a malalt amb tuberculosi: Quan la PT s'ha realitzat en el context d'un estudi de contacte a malalt amb tuberculosi activa bacil·lífera o mostra biològica amb *Mycobacterium tuberculosis*.
11. Tipus de criteri d'indicació del TIT: Viratge, edat menor a 35 anys, risc individual o contacte laboral.
12. Presència d'efectes secundaris: referència, per part del treballador, de símptomes associats al tractament amb isoniacida i descripció del tipus d'efectes secundaris. S'ha considerat un efecte secundari a la isoniacida si era un efecte atribuïble prèviament a la isoniacida, la

clínica s'ha presentat després de l'inici del tractament i s'ha descartat una causa alternativa que pogués produir l'efecte secundari.

7.1.4. Metodologia de la recollida de dades i font d'informació.

Es va dissenyar un full específic de recollida de dades, a partir de la informació registrada en la base de dades de la UMP. Les dades obtingudes en aquesta base de dades han estat recollides mitjançant entrevista personal amb el treballador. A tots els treballadors amb acceptació del TIT s'ha realitzat seguiment clínic i analític (perfil hepàtic). El motiu del seguiment era bàsicament per descartar hepatotoxicitat i altres possibles efectes adversos i també per reforçar l'adherència al tractament mitjançant educació sanitària. En les visites de seguiment es registraven el possibles efectes secundaris i la data de finalització del TIT. El TIT ha consistit en la prescripció d'isoniacida 300 mg/dia com a mínim 6 mesos.

Si en el registre de la UMP mancava informació, s'ha fet una recerca activa posterior per entrevista telefònica o personal, per acabar de completar les dades, sobretot en relació al compliment del tractament.

7.1.5. Anàlisi estadística:

1. Anàlisi descriptiva de la població inclosa a l'estudi, calculant el percentatge d'acceptació i compliment del TIT amb el seu interval de confiança del 95%.

2. Anàlisi univariant per estudiar les variables relacionades amb l'acceptació i el compliment del TIT. Per les variables qualitatives s'ha utilitzat la prova de Chi quadrat o el test exacte de Fisher. Per les variables quantitatives s'ha aplicat la prova de la t d'Student. Per mesurar la magnitud de la relació s'ha calculat la odds ratio (OR) amb el seu interval de confiança del 95%.

Posteriorment s'ha realitzat una anàlisi estratificada de la relació entre les diferents variables i el compliment del TIT segons conversió recent o no per analitzar possibles interaccions.

3. Anàlisi multivariant utilitzant un model de regressió logística per a la variable dependent compliment del TT, incloent en el model les variables independents amb un nivell de significació, a l'anàlisi univariant, igual o inferior a 0,20. L'edat i el sexe s'han inclòs independentment de la seva significació.

Per a les variables amb més de 2 categories, la categoria amb menys percentatge de compliment ha estat escollida com a variable de referència. La validació del model s'ha realitzat mitjançant el test de Hosmer-Lemeshow ($p > 0.05$).

Per a tots els anàlisis s'ha considerat significatiu un nivell de significació bilateral $p < 0.05$. L'anàlisi s'ha realitzat mitjançant el paquet estadístic SPSS versió 14.0.

7.2. Resultats:

7.2.1. Descripció de la població d'estudi

Dels 697 treballadors amb PT positiva realitzada a la UMP i que constaven al registre de PT, 292 treballadors sanitaris complien amb els criteris d'indicació de TIT. D'aquests 292, 135 estaven inclosos en el període d'estudi (1996-2007). Dels 135, s'han exclòs 7 treballadors on es va descartar iniciar el tractament per contraindicació al TIT (en tots els casos per hepatopatia), i 16 treballadors on mancava informació rellevant sobre l'acceptació i compliment i que no s'han pogut localitzar perquè no treballaven a l'hospital en el moment de la realització de l'estudi.

Dels 112 treballadors inclosos a la mostra final, 35 (31.3%) van presentar la PT positiva a la primera visita realitzada a la UMP. La resta (77 casos) tenien una PT negativa prèvia documentada. D'aquests 77 treballadors, 46 casos (59,7%) van complir amb el criteri de viratge o conversió recent, mentre que en els 31 casos restants (40,3%), el període de conversió va ser superior a 2 anys. Les característiques dels 112 treballadors inicials es mostren a la taula 10.

L'edat mitjana ha estat de 31 anys (desviació estàndard de 5,6 anys), i el 77,7% eren dones. Només en 3 casos estava documentada la vacunació amb BCG.

Per estament professional, el 49,1% era personal d'infermeria i el 19,6% eren metges residents (MIR). El 50,9% treballaven en àrees d'alt risc per la infecció tuberculosa i la mitjana d'anys d'activitat laboral va ser de 7,4 anys (desviació estàndard de 5,9 anys). Pràcticament en la meitat de casos (44,6%) els mm d'induració de la PT va estar entre 5 i 9 mm, i en el 17,9% va ser superior a 14 mm.

Objectiu 3. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

La indicació del TIT va ser en el 53,8% per edat inferior a 35 anys en el moment de la PT positiva, en el 37,5% per conversió recent i en el 8,9% per exposició laboral. 4 d'aquests darrers casos eren també convertors recents.

Objectiu 3. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

Taula 10. Característiques dels treballadors amb indicació de Tractament de la Infecció tuberculosa (n= 112)

	n	%
Sexe		
Dona	87	77,7
Home	25	22,3
Edat		
18-29	49	43,8
30-39	53	47,3
40-49	9	8,0
>50	1	0,9
Anys d'activitat laboral		
1-4	38	33,9
5-9	40	35,7
10-14	25	22,3
15-24	6	5,4
>24	3	2,7
Vacuna amb BCG		
No	109	97,3
Sí	3	2,7
Àrea de treball		
Baix risc	55	49,1
Alt risc	57	50,9
Estament professional		
Facultatius	7	6,3
Metges residents	22	19,6
Personal d'infermeria	55	49,1
Tècnics	20	17,9
Zeladors	8	7,1
Torn de treball		
Matí	85	75,9
Tarda	15	13,4
Nit	12	10,7
PT prèvia negativa		
Si	35	31,3
No	77	68,8
Convertor recent		
No	66	58,9
Sí	46	41,1
Factors de risc individual de progressió a malaltia		
No	112	100,0
Sí	0	0
Diàmetre d'induració de la PT		
5-9 mm	50	44,6
10-14 mm	42	37,5
>14m	20	17,9
Criteris d'indicació de TIT		
Convertor recent	46	37,5
Edat < 35 anys	60	53,6
Contacte laboral	10	8,9
Factor de risc individual	0	0

Edat mitjana (Desviació estàndard) 31,0 (5.6) rang de 23 a 51 anys

Mitjana d'anys d'activitat laboral (Desviació estàndard) 7.4 (5.9) rang de 1 a 34 anys

Mitjana de mm de la PT (Desviació estàndard) 10,9 (3,9) rang de 6 a 25 mm

7.2.2. Acceptació i compliment del tractament global.

Dels 112 treballadors inclosos a l'estudi, van acceptar iniciar TIT 36 (32.1%, interval de confiança del 95% de 23.9 a 41.2%) (Taula 11). Dels 36 que van acceptar iniciar, un total de 30 treballadors van realitzar com a mínim 6 mesos del TIT, el que significa un compliment del 26.8% del total dels treballadors inclosos (interval de confiança de 19.2 a 35.5%). La adherència al tractament va ser del 83.3% (30/36). Dels 36 que van acceptar, 4 van referir presentar efectes secundaris associats al TIT (11,1% dels que van iniciar el tractament) i 3 d'aquests van suspendre el tractament abans dels 6 mesos (2 per iniciativa pròpia). Els efectes secundaris van ser en 3 casos simptomatologia gastrointestinal i rash cutani en un cas. No va haver cap cas d'hepatotoxicitat. L'adherència al tractament ha estat relacionada amb la presència d'efectes secundaris ($p=0.02$). El 75% dels que van presentar efectes secundaris no van completar el tractament, mentre que no van completar nomès el 11.5% dels que no van referir efectes adversos.

Dels 6 que no van completar el tractament, 3 van ser per efectes secundaris i 3 van ser per voluntat pròpia.

Taula 11. Acceptació inicial i compliment del tractament de la infecció tuberculosa (n= 112)

	n	%
Acceptació inicial		
Sí	36	32.1
No	76	67.9
Adherència al tractament (n=36)		
Sí	30	83.3
No	6	6.7
Compliment		
Sí	30	26.8
No	82	73.2

Acceptació: Treballadors que inicien com a mínim una dosi d'isoniacida.

Adherència : Treballadors que completen el tractament com a mínim 6 mesos dels que l'inicien

Compliment: Treballadors que completen el tractament com a mínim 6 mesos

7.2.3.Factors associats a l'acceptació inicial del TIT entre els treballadors de l'hospital

7.2.3.1. Anàlisi univariant:

No s'han trobat diferències estadísticament significatives en l'acceptació inicial del TIT segons el sexe, l'edat mitjana, els antecedents previs de vacunació amb BCG i els mm d'induració de la PT (Taula 12). Cal destacar que cap dels 3 treballadors vacunats va acceptar el TIT.

Si s'analitza l'acceptació segons l'àrea de treball i l'estament professional tampoc s'han detectar diferències significatives, però l'acceptació ha estat superior en els metges respecte al personal d'infermeria i també ha estat superior en les àrees d'alt risc. La mitjana d'anys d'activitat laboral ha estat inferior en els que va acceptar, encara que no ha estat estadísticament significatiu.

La variable que sí ha influït de forma significativa en l'acceptació inicial ha estat la conversió recent ($p=0.006$). Els treballadors amb conversió recent han acceptat el tractament prop del 50%, mentre que els no convertors només han acceptat un 21.2%. Si s'analitza segons el criteri d'indicació de TIT, també destaca que l'acceptació ha estat superior en els convertors recents (47,8%) i en els d'indicació per contacte laboral (50%) en comparació amb els no convertors menors de 35 anys (21,2%).

No constava cap cas de treballadors amb risc de progressió per factors de risc individual.

Objectiu 3. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

Taula 12. Factors associats a l'acceptació de l'inici del tractament de la infecció tuberculosa. Anàlisi univariant

	Accepten (n=36)		No accepten (n=76)		OR	IC 95%	Valor de P
	n	%	n	%			
Sexe							
Home	9	36.0	16	64.0	1.25	0.49-3,18	0.82
Dona	27	31.0	60	69.0	1		
Edat mitjana (DE) anys	30.2 (5.9)		31.3 (5.5)				0.63
Mitjana d'anys d'activitat laboral (DE)	6.30 (5.0)		7.7 (6.1)				0.24
Vacuna amb BCG							
No	36	33.0	73	67.0			0.55
Sí	0	0	3	100.0			
Àrea de treball							
Baix risc	16	29.1	39	70.9	1		0.63
Alt risc	20	35.1	37	64.9	1,31	0.59-2.92	
Estament professional							
Zeladors	1	12.5	7	87.5	1		0.41
Metges	12	41.4	17	58.6	4.94	0.53-45.6	
Personal d'infermeria	16	29.1	39	70.9	2.87	0.32-25.3	
Tècnics	7	35.0	13	65.0	3.76	0.38-37.4	
Torn de treball							
Matí	25	29.4	60	70.6	1		0.37
Tarda	5	33.3	10	66.7	1.2	0.37-3.88	
Nit	6	50.0	6	50.0	2.4	0.70-8.16	
Convertor recent							
No	14	21.2	52	78.8	1		0.006
Sí	22	47.8	24	52.2	3.40	1.40-7.78	
Contacte laboral							
No	31	30.4	71	69.6	1		0.28
Sí	5	50.0	5	50.0	2.29	0.61-8.48	
Diàmetre d'induració de la PT							
5-9 mm	16	32.0	34	68.0	1		0.95
10-14 mm	13	31.0	29	69.0	0.95	0.39-2.30	
>14 mm	7	35.0	13	65.0	1.14	0.38-3.41	
Criteria d'indicació de TIT							
Edat < 35 anys	11	18.3	49	81.7	1		0.003
Convertor recent	20	47.6	22	52.4	4.05	1.66-9.87	
Contacte laboral	5	50.0	5	50.0	4.45	1.09-18.09	

OR: odds ratio; IC 95%: interval de confiança del 95%

DE: desviació estàndard

TIT: tractament de la infecció tuberculosa; PT: prova de la tuberculina

7.2.4.Factors associats al compliment del TIT entre els treballadors de l'hospital

7.2.4.1 Anàlisi univariant

Tampoc s'han trobat diferències estadísticament significatives en el compliment del TIT segons el sexe, l'edat mitjana, els antecedents previs de vacunació amb BCG i els mm d'induració de la PT (Taula 13).

El percentatge de compliment ha estat superior en els metges i en les àrees d'alt risc, però sense diferències estadísticament significatives. La mitjana d'anys d'activitat laboral ha estat inferior en els que va complir amb el tractament, encara que tampoc ha estat estadísticament significatiu.

Respecte al torn de treball, el percentatge de compliment ha estat superior en els treballadors del torn de nit en comparació amb els torns de tarda i del nit, però sense diferències estadísticament significatives.

La variable que sí ha influït de forma significativa en el compliment del TIT inicial ha estat la conversió recent ($p=0.025$). El 39,1% dels treballadors amb conversió recent han complert amb el tractament, mentre que només el 18,2% dels no convertors han complert. Si s'analitza segons el criteri d'indicació de TIT, també destaca que el compliment ha estat superior en els convertors recents (40.5%) i en els d'indicació per exposició laboral (40%) en comparació amb els no convertors menors de 35 anys (15,0%).

Objectiu 3. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

Taula 13. Factors associats al compliment del tractament de la infecció tuberculosa. Anàlisi univariant

	Compleixen (n=30)		No compleixen (n=82)		OR	IC 95%	Valor de P
	n	%	n	%			
Sexe							
Home	9	36.0	16	64.0	1,76	0.68-5.58	0.35
Dona	21	24.1	66	75.9	1		
Edat mitjana (DE) anys	30.2 (5.9)		31.3 (5.5)				0.34
Mitjana d'anys d'activitat laboral (DE)	6.3 (5.0)		7.8 (6.2)				0.24
Vacuna amb BCG							
No	30	27.5	79	72.5			0.56
Sí	0	0	3	100.0			
Àrea de treball							
Baix risc	14	25.5	41	74.5	1		0.92
Alt risc	16	28.1	41	71.9	1.14	0.49-2.64	
Estament professional							
Zeladors	0	0	8	100.0			0.11
Metges	10	34.5	19	65.5	1.54	0.58-4.09	
Personal d'infermeria	14	25.5	41	74.5	1		
Tècnics	6	30.0	14	70.0	1.25	0.40-3.89	
Torn de treball							
Matí	20	23.5	65	76.5	1		0.18
Tarda	4	26.7	11	73.3	1.18	0.33-4.12	
Nit	6	50.0	6	50.0	3.25	0.94-11.2	
Convertor recent							
No	12	18.2	54	81.8	1		0.025
Sí	18	39.1	28	60.9	2.89	1.23-6.84	
Contacte laboral							
No	26	25.5	76	74.5	1		0.45
Sí	4	40.0	6	60.0	1.95	0.50-7.45	
Diàmetre d'induració de la PT							
5-9 mm	13	26.0	37	74.0	1		0.94
10-14 mm	12	28.6	30	71.4	1.14	0.45-2.85	
>14 mm	5	25.0	15	75.0	0.95	0.28-3.13	
criteris d'indicació de TIT							
Edat < 35 anys	9	15.0	51	85.0	1		0.01
Convertor recent	17	40.5	25	59.5	3.85	1.50-9.85	
Contacte laboral	4	40.0	6	60.0	3.77	0.88-16.11	

OR: odds ratio; IC 95%: interval de confiança del 95%

DE: desviació estàndard

TIT: tractament de la infecció tuberculosa; PT: prova de la tuberculina

7.2.4.2 Anàlisi estratificat:

S'ha realitzat una anàlisi estratificada segons conversió recent per analitzar la possible interacció amb la resta de variables amb el compliment del tractament (Figures 17-21). Destaca la interacció entre l'estament professional i la conversió recent, en el sentit de que el percentatge de compliment ha estat molt superior en els metges convertors que en els no convertors però estadísticament no ha estat significatiu. Tampoc han estat significatives les interaccions entre conversió recent i torn de treball ni tampoc entre sexe, però el compliment del tractament ha estat molt inferior en les dones no convertores recents, mentre que els treballadors del torn de nit i convertors recents han tingut un major compliment.

Figura 17. Compliment segons sexe i conversió recent

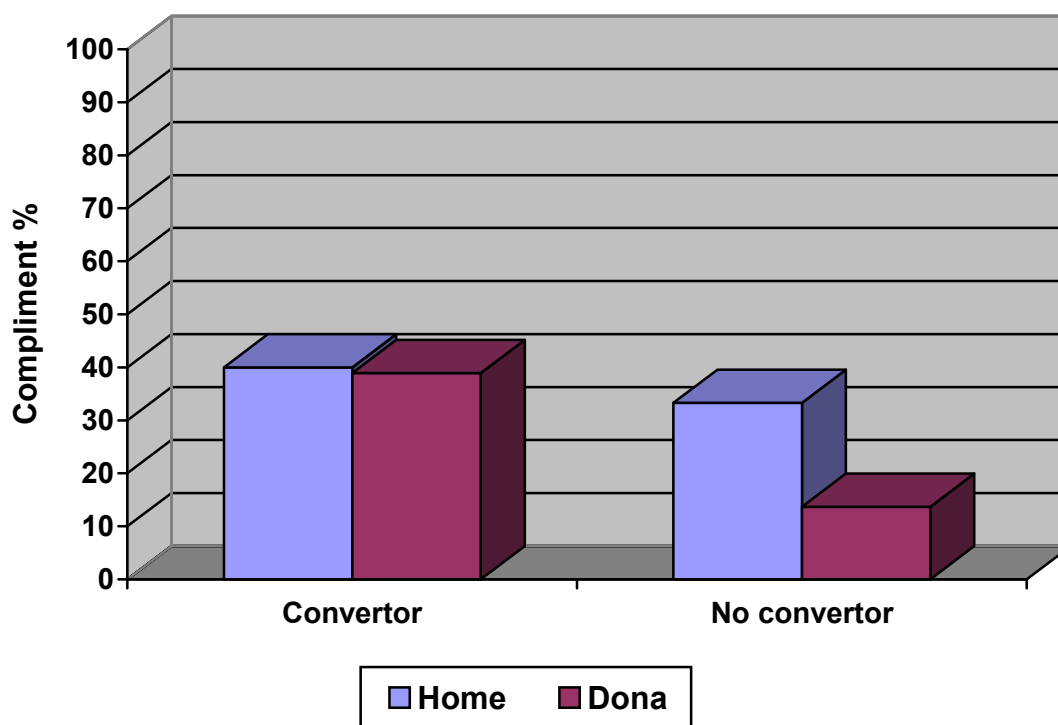


Figura 18. Compliment segons àrea de treball i conversió recent

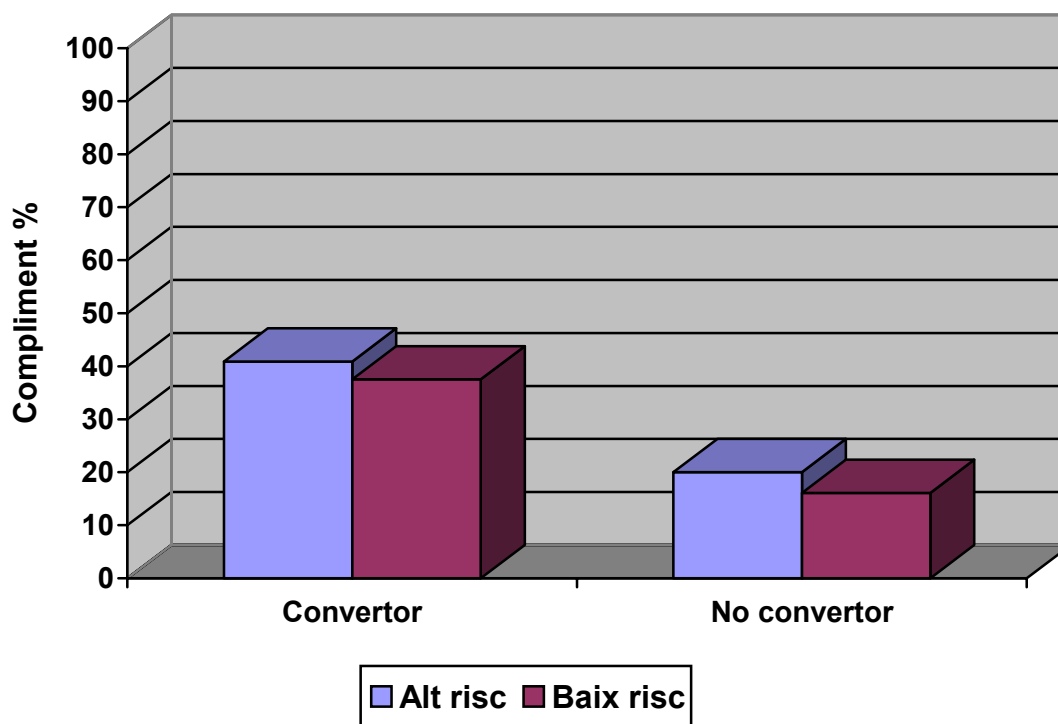


Figura 19. Compliment segons torn de treball i conversió recent

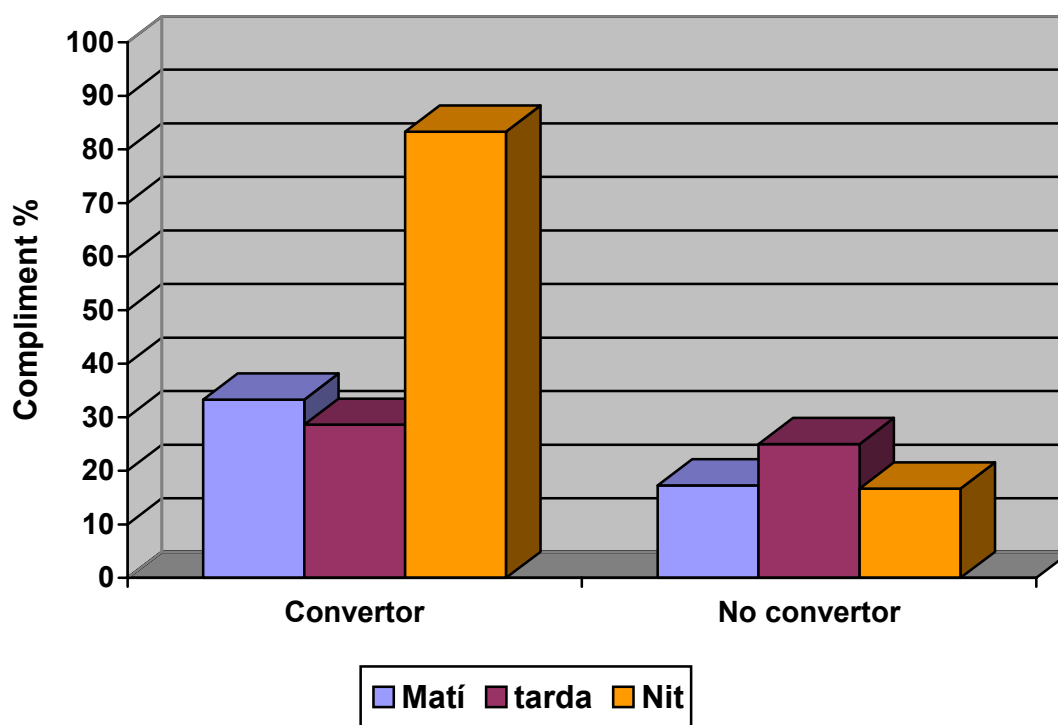


Figura 20. Compliment segons estament professional i conversió recent

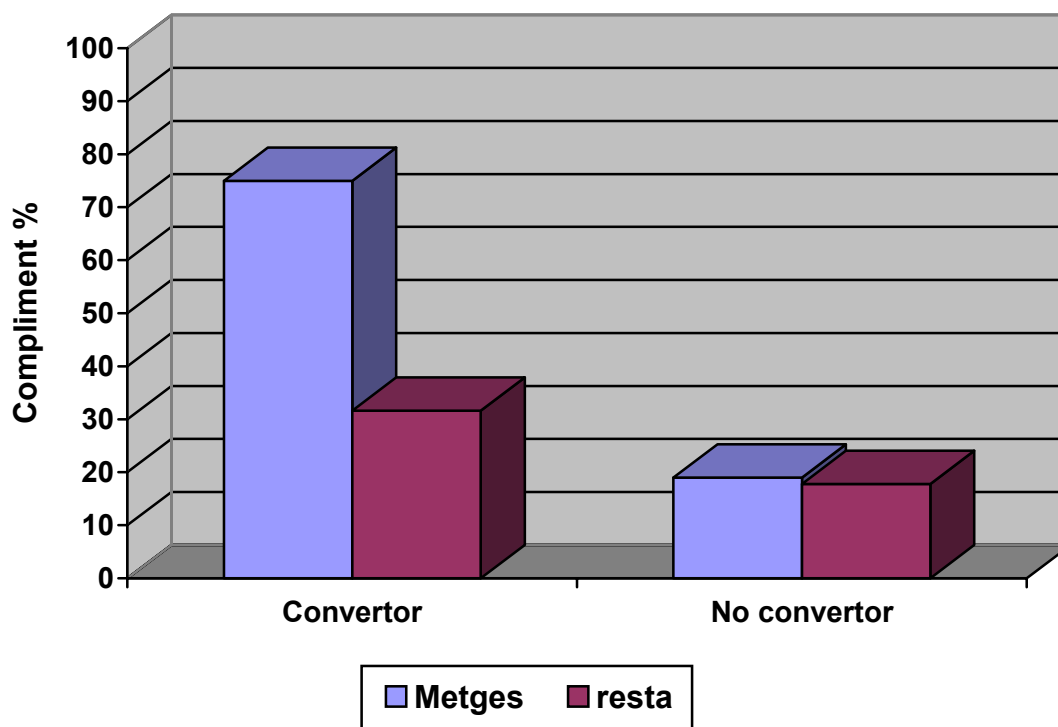
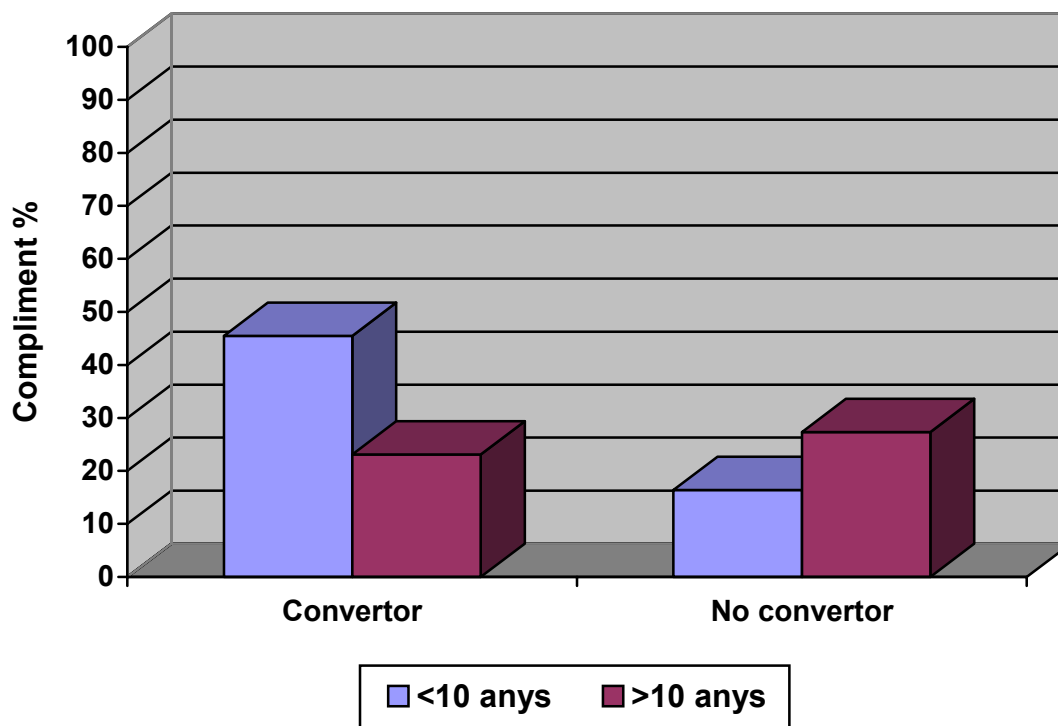


Figura 21. Compliment segons anys d'activitat laboral i conversió recent



Objectiu 3. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

7.2.4.3 Anàlisi multivariant.

S'ha realitzat un model de regressió logística per a la variable dependent compliment del TIT, incloent en el model les variables independents amb un nivell de significació, a l'anàlisi univariant, igual o inferior a 0,20 (conversió recent, anys d'activitat laboral, torn de treball, estament professional). L'edat i el sexe s'han inclòs independentment de la seva significació. Per a les variables amb més de 2 categories, la categoria amb menys percentatge de compliment ha estat escollida com a variable de referència. No s'han inclòs les interaccions ja que no han estat estadísticament significatives.

Per cada variable introduïda en el model s'ha calculat la OR ajustada per les altres variables amb el seu interval de confiança del 95%.

El compliment amb el TIT ha estat relacionat amb la conversió recent, el sexe, l'estament professional i el torn de treball (Taula 14). El major percentatge de compliment ha estat en els convertors recents, en els homes, ens els metges (respecte als altres estaments) i en el torn de nit (respecte al torn de matí)

Taula 14. Factors associats al compliment del tractament de la infecció tuberculosa. Anàlisi multivariant

	OR	IC 95%	Valor de P
Sexe			
Dona	1		
Home	3.19	1.02-9.97	0.04
Edat mitjana	0.91	0.80-1.01	0.12
Mitjana d'anys d'activitat laboral	0.98	0.87-1.11	0.79
Estament professional			
Resta	1		
Metges	3.63	1.04-12.68	0.04
Torn de treball			
Matí	1		
Tarda	1.69	0.38-7.38	0.48
Nit	7,15	1.57-32.49	0.01
Convertor recent			
No	1		
Sí	6.05	2.06-17.70	0.001

OR: odds ratio ajustada; IC 95%: interval de confiança del 95%

7.3 Discussió

7.3.1. Acceptació i compliment del TIT en personal sanitari.

Els resultats al nostre hospital mostren que l'acceptació inicial i el compliment del TIT en el personal sanitari ha estat baix, malgrat que l'adherència al tractament ha estat molt bona. Aquests resultats estan en concordança amb altres estudis que mostren taxes d'inici i compliment baixes en personal sanitari^{61-63, 115} que varien entre el 58 i el 84% d'inici i entre el 20 i el 55% de compliment. Per altra banda no són consistents amb altre estudi realitzat de l'any 1994 a l'any 2000 a EEUU⁶⁴ amb taxes molt més elevades (98% d'inici i 82% de compliment), malgrat que la metodologia d'aquest estudi ha estat diferent (estudi prospectiu). També pot haver influït en l'increment del compliment el seguiment actiu realitzat als treballadors per part del personal d'infermeria, amb trucades telefòniques mensuals. En comparació amb altres estudis del nostre medi, les taxes d'inici i compliment han estat molt similars⁶⁵ amb taxes d'inici del 43,6% i de compliment del 30%.

Per altra banda, l'adherència al tractament en el nostre estudi ha estat més alta que en els estudis abans referenciats (adherències del 48,4% al 66%), malgrat que s'ha de tenir en compte que el nombre de casos inclosos ha estat inferior.

El compliment ha estat millor en els treballadors convertors recents independentment de l'edat, sexe i altres variables analitzades. És ben reconeguda la millor relació risc/benefici en aquests casos, el que implica una millor acceptació per part del treballador, però segurament també una major implicació e insistència per part dels metges que l'indiquen. El compliment també ha estat superior en els treballadors amb exposició laboral respecte als treballadors sense exposició laboral i menors de 35 anys, però les diferències no han estat significatives. Això pot ser degut als pocs casos inclosos d'indicació del TIT per exposició laboral. En els casos on la indicació del TIT ha estat una PT positiva en menors de 35 anys, la percepció per part del treballador infectat del baix risc a emmalaltir és la causa més probable tant de la baixa acceptació inicial com del baix compliment.

S'ha trobat una millor acceptació (41.4%) i un millor compliment (34.5%) en el col·lectiu dels metges en comparació amb la resta d'estaments. En un estudi¹¹⁶ realitzat a l'any 1994, el 50% dels metges accepten iniciar el tractament i un 43% el completen, presentant millor percentatges de compliment els metges residents (55%) que l'staff (44%) o els metges a temps parcial (17%). En les nostres dades, la majoria dels metges eren metges residents (22/29). Això pot haver influït en el millor compliment d'aquest estament, ja que són els metges residents els que estan més sensibilitzats al risc d'adquisició de tuberculosi. Cal destacar que el compliment ha estat més alt en els metges amb conversió recent que en la resta, malgrat que aquesta interacció no ha estat significativa. La potència per detectar interaccions es troba sovint limitada per grandàries de mostres insuficients dins dels diferents estrat.

Destaca també el millor compliment en els treballadors del torn de nit, en relació als del torn de matí. Pot ser que, degut al torn de treball, aquests treballadors estan en menys contacte amb el personal mèdic i per tant disposen de menor informació sobre els riscos de transmissió i estan més sensibilitzats a realitzar el tractament.

Altres estudis troben un pitjor compliment en els vacunats amb BCG⁶³. Això pot ser atribuïble a la falsa creença de que la vacuna protegeix front a la infecció tuberculosa. En un estudi realitzat a New York¹¹⁷ l'any 2001, en metges en formació e immigrants on el 89,6% estaven vacunats amb BCG, nomès el 53,6% creien que el TIT era eficaç. La majoria tractaria a malalts vacunats amb BCG i PT positiva, però només un 49,3% estava d'acord en tractar-se ells mateixos o la seva família. En el nostre estudi hi ha pocs treballadors inclosos i vacunats amb BCG (3 casos), motiu pel que no s'ha pogut analitzar la influència d'aquesta variable. Però s'ha de destacar que cap del 3 casos ha acceptat iniciar el tractament.

Si comparem les dades amb els resultats obtinguts en la població general, les dades corroboren els resultats trobats per Gershon⁶³ et al en el seu treball on comparen l'acceptació inicial del TIT en persones amb factors de progressió a la malaltia. Els treballadors sanitaris van presentar unes taxes més baixes

d'acceptació en comparació amb la resta de població (OR de 0.55; IC de 0.32-0.93). Malgrat que el personal sanitari, coneixedor de la malaltia e infecció hauria de ser teòricament el més complidor en el tractament, el mateix que succeeix amb altres tractaments i/o mesures de prevenció (com per exemple la vacunació de la grip), és el que menys accepta aquest tipus de tractaments¹¹⁸.

Al nostre medi l'any 1998, Martínez Alfaro¹¹⁹ va trobar una acceptació inicial en població general del 83,1%, xifres més altes que les trobades nosaltres en personal sanitari. Altres articles realitzats en població general, tant en el nostre medi com en altres països, analitzen l'adherència al tractament, i no l'acceptació o compliment. En un estudi realitzat a EEUU¹²⁰, en 3788 pacients que van iniciar TIT l'adherència va ser del 64%. En estudis realitzats a l'estat espanyol, Galván¹²¹ a l'any 1998 troba una adherència del 73% en una sèrie de 587 persones i Pina¹²², a l'any 2007, en un estudi més recent en 755 contactes de malalts amb TB, descriu una adherència més elevada, del 89,9% en convertors, del 80,3% en contactes freqüents i del 64,9% en els contactes no freqüents. Aquestes adherències són més baixes depenent de la població estudiada, sobre tot si és població immigrant o indigent^{123, 124}. Pel contrari, en estudis que comparen els resultats amb pautes més curtes de TIT, l'adherència és millor que en la pauta de isoniazida de 6 o 9 mesos¹²⁵, i encara és superior si són els propis malalts qui poden escollir la pauta de TIT¹²⁶.

La adherència al nostre estudi ha estat alta, però com s'ha comentat abans, s'ha de tenir en compte el baix nombre de treballadors que inicien el tractament en comparació amb altres estudis. Aquesta adherència no ha presentat diferències estadísticament significatives en els treballadors convertors recents (81,8%) dels no convertors recents (85,7%).

Per últim, destacar que, malgrat que la mostra és petita, els treballadors que han realitzat el seguiment no han desenvolupat la malaltia. Dels treballadors que no han realitzat el TIT no disposem d'informació de tots ells, perquè molts ja no treballen a l'hospital. Però remarcar els casos descrits en altres països, on treballadors amb indicació de TIT i que l'han rebutjat, han desenvolupat

posteriorment la malaltia, convertint-se en potencials transmissors de TB dins de l'hospital, tant pels malalts com a altres treballadors sanitaris^{38, 39}.

7.3.2. Limitacions.

Aquest estudi pot tenir limitacions associades al disseny retrospectiu de la recollida de la informació, on s'ha perdut informació sobre treballadors que ja no realitzen la seva activitat a l'hospital, sobretot en relació al resultat final del compliment del TIT. També al obtenir les dades de forma retrospectiva, poden haver ocorregut més efectes secundaris menors o més lleus que no han estat registrats. El percentatge d'efectes secundaris ha estat del 11%, molt similar al recollit en altres sèries de població general^{119, 122}. Una altra potencial limitació pot ser la deguda a la validesa de les dades obtingudes directament per la informació donada pel propi treballador, en relació al compliment del TIT. Això ens donaria una sobreestimació del compliment i de l'adherència, encara que això no sol passar en personal sanitari, on la informació que ens dona es suposa que serà més vàlida que la recollida a la població general.

També s'ha de tenir en compte la baixa potència per la grandària de la mostra, per detectar diferències significatives entre els grups que comparem i en l'anàlisi de les interaccions, motiu pel que no es poden realitzar anàlisi més exhaustius.

Cal destacar, que un dels motius de la no acceptació ha estat la influència negativa d'altres companys que tampoc van realitzar el tractament per una baixa percepció del risc. Molts treballadors van acceptar el tractament a la consulta realitzada a la UMP, però després no el van iniciar, influïts pels companys, dades que no queden recollides i que no es poden analitzar.

7.3.3. Conclusions.

1. El major percentatge de compliment ha estat en els treballadors amb conversió recent, en els homes, ens els metges (respecte als altres estaments) i en els treballadors del torn de nit (respecte al torn de matí).

2. L'acceptació i el compliment no ha estat òptim, malgrat que ha estat millor en els convertors recents , però pitjor que en altres sèries realitzades a països amb menor incidència de TB com els EEUU.
3. L'adherència ha estat superior en comparació a la d'altres col·lectius com la població indigent, e inclòs en comparació a la població general.
4. El col·lectiu de metges i d'infermeres és poc favorable a l'aplicació de mesures de prevenció a sí mateixos i això suposa un obstacle per la implantació de programes de control de la TB.

7.3.4. Recomanacions.

Les recomanacions que es poden treure d'aquests resultats han d'anar dirigides a incrementar el compliment dels treballadors sanitaris amb el TIT. Per una banda s'haurien d'iniciar estratègies més actives de seguiment dels treballadors amb TIT. S'hauria de ser més proactius per aconseguir un major compliment i emfatitzar en que la mesura és un tractament de la infecció més que una mesura de profilaxi per augmentar l'acceptació. Malgrat que els termes de "tractament preventiu" o "quimioprofilaxi", han estat utilitzats durant molts anys, això pot haver creat confusió en relació la importància d'aquesta mesura de control de la TB. Per aquest motiu, des de l'any 2000 s'utilitza el terme de "tractament de la infecció" (TIT) per promoure una major implementació de la mateixa. Aquí també és important l'educació sanitària del personal sanitari sobre la TB.

D'altra banda s'ha d'estudiar la introducció de pautes curtes (com per exemple Rifampicina més isoniacida durant 3 mesos), com una alternativa a la pauta de isoniacida de 6-9 mesos, i com una mesura que pot augmentar l'adherència i potser també l'acceptació del tractament per part del personal sanitari. L'efectivitat del tractament per a prevenir el desenvolupament de la malaltia tuberculosa depèn de dos factors: de la seva eficàcia i de la seva adherència, estant aquestes dues inversament relacionades. Quan més temps fem durar el tractament per augmentar la seva eficàcia, més podem disminuir la seva adherència, ja que els pacients el deixen abans. Això s'ha de valorar en col·lectius amb PT positiva i alt risc de malaltia tuberculosa, de manera que pot

Objectiu 3. Conèixer l'acceptació i compliment del TIT en els treballadors en que s'ha indicat i analitzar els factors associats.

ser preferible utilitzar tractaments, que malgrat que la seva eficàcia pugui ser menor, al tenir una major adherència s'obtingui al final una major efectivitat.

Objectiu 4.

Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (QFN-G-IT i T-ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari

8. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN γ (Quantiferon-G-IT i T- ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

8.1. Metodologia.

8.1.1. Disseny de l'estudi

Estudi transversal realitzat a l'hospital durant el període de novembre de 2004 fins a juliol de 2005.

8.1.2. Població d'estudi

Es van incloure els treballadors de l'hospital durant el curs de la realització dels exàmens de salut inicials o periòdics a la Unitat de Medicina Preventiva. A cada participant se li va demanar el consentiment informat per escrit on s'informava sobre l'estudi i la seva acceptació a participar en el mateix. L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'hospital..

8.1.3. Recollida d'informació i variables

Es va utilitzar un qüestionari estandarditzat on es van recollir una sèrie de variables com l'edat, sexe, grau d'exposició laboral a tuberculosi, vacunació amb BCG i presència de cicatriu, estament professional, anys d'activitat laboral, i PT prèvia (data de la mateixa i resultat). El grau d'exposició laboral a la tuberculosi: es va classificar en 3 nivells⁴⁹:

- Alt risc: Treballadors d'unitats d'hospitalització amb 5 o més malalts amb TB per any, laboratori de microbiologia i anatomia patològica.

- Risc mitjà: Treballadors d'unitats d'hospitalització amb 2 a 4 malalts amb TB per any.
- Baix risc: Treballadors d'unitats d'hospitalització amb un màxim de 1 malalt amb TB per any.

Es van classificar posteriorment en personal sanitari (metges, personal d'infermeria, tècnics i zeladors) i personal no sanitari (personal administratiu i de manteniment).

8.1.4. Prova de la tuberculina.

A tots els treballadors que no tenien documentat un resultat previ de la PT es va realitzar la prova segons les pràctiques estàndard a la Unitat de Medicina Preventiva. Si el treballador ja tenia una PT positiva prèvia es va registrar el lloc de realització, els mm d'induració i el anys que feia que la prova era positiva, però no es va repetir la prova.

La PT es va administrar segons el mètode de Mantoux, utilitzant 2-UT de PPD RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark). Es va mesurar la induració a les 48-72 hores després de la seva aplicació. Es va considerar com a prova positiva una induració igual o superior a 5 mm en els no vacunats amb BCG, i igual o superior a 15 mm en els vacunats. Per reduir el risc de confusió entre l'efecte empenta o "booster" i una conversió tuberculínica, als individus amb una PT inicial negativa es va repetir una segona prova als 7-10 dies i es va registrar el resultat de la segona prova (segons normativa SEPAR).

8.1.5. T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB-GOLD *In Tube* i Test d'estimulació perllongada cel·lular.

La metodologia d'aquestes tècniques està explicada a l'annexa.

8.1.6. Anàlisi estadística.

S'ha realitzat l'anàlisi de concordança de les proves utilitzant el coeficient Kappa (k). La interpretació del valor de Kappa ha estat la següent:

- valors inferiors a 0,40 indiquen una concordança pobre,
- valors entre 0,41-0,60 indiquen una bona concordança, i
- valors superiors a 0,60 indiquen una concordança molt bona.

L'anàlisi de comparació de mitjanes s'ha realitzat mitjançant la t d'Student i per analitzar la diferència de proporcions entre els diferents grups s'ha utilitzat la prova de chi quadrat de Pearson.

S'han analitzat els possibles factors de risc de positivitat de cada prova calculant la odds ratio (OR) amb el seu interval de confiança del 95% , i s'ha ajustat per múltiples variables mitjançant un model de regressió logística amb els resultats dels tests d'alliberació in vitro i de la PT com a variables dependents. S'han inclòs a l'anàlisi multivariant aquelles variables que a l'anàlisi univariant han estat significatives o per raó de plausibilitat biològica.

S'han considerat diferències estadísticament significatives valors de p bilateral igual o inferiors a 0.05. Tots l'anàlisi s'han realitzat utilitzant el paquet estadístic SPSS per a windows (SPSS versió 14.0; SPSS inc, Chicago, IL, USA).

8.2. Resultats

8.2.1. Característiques dels participants.

Van acceptar participar a l'estudi un total de 147 treballadors de l'hospital, i a 129 d'ells (87,7%) se'ls havia realitzat com a mínim una PT abans.

Com es mostra a la taula 15, la majoria dels participants eren dones (76,9%) i amb una edat mitjana de 43,3 (rang de 22-63 anys). Només 23 dels treballadors (15,6%) havien estat vacunats amb BCG. La mitjana d'anys d'activitat laboral va ser de 18,4 (rang de 1-43 anys) i l'exposició va ser d'alt risc en 16 casos (10,9%).

95 treballadors (64,6%) tenien una PT positiva prèvia realitzada, i no es va tornar a repetir la mateixa a la Unitat. El resultat positiu va ser en 9 casos en

Objectiu 4. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T- ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

els darrers 5 anys (9,5%), en 10 casos entre els darrers 5 a 9 anys (10,5%), en 14 casos en els darrers 10 a 14 anys (14,7%), i en 59 casos feia més de 14 anys (62,1%). En 3 casos es desconeixia la data. Entre els 52 treballadors amb una PT prèvia negativa o realitzada per primera vegada, 8 (15,4%) van tenir un resultat positiu i 44 (84,6%) un resultat negatiu.

Objectiu 4. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T- ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Taula 15. Característiques dels participants a l'estudi (n=147)

	Individus sense PT ¹ positiva prèvia (n=52)		Individus amb PT positiva prèvia (n=95)		Total (n=147)	
	n	%	n	%	n	%
Sexe						
Dona	40	76.9	73	76.8	113	76.9
Home	12	23.1	22	23.2	34	23.1
Edat						
18-29	7	13.5	1	1.1	8	5.5
30-39	29	55.7	14	14.8	44	29.9
40-49	13	25.0	38	40.0	50	34.0
>50	3	5.8	42	44.1	45	30.6
Anys d'activitat laboral						
1-4	7	13.5	1	1.1	8	5.5
5-9	8	15.4	6	6.3	13	8.8
10-14	17	32.7	7	7.4	28	19.1
15-24	16	30.7	44	46.3	57	38.7
>24	4	7.7	37	38.9	41	27.9
Vacunació amb BCG						
No	48	92.3	73	76.8	121	82.3
Si	4	7.7	19	20.0	23	15.6
Desconegut	0	0	3	3.2	3	2.0
Grau d'exposició laboral a la TB ²						
Baix	20	38.5	48	50.5	68	46.3
Mitjà	24	46.2	39	41.1	63	42.9
Alt	8	15.4	8	8.4	16	10.9
Estament laboral						
Sanitari	51	98.1	83	87.4	134	91.2
No sanitari	1	1.9	12	12.6	13	8.8
Resultats de la PT						
Negatiu	44	84.6	0	0	44	29.9
Positiu	8	15.4	95	100.0	103	71.1
Diàmetre d'induració de la PT						
<5mm	44	84.6	0	0	44	29.9
5-9 mm	5	9.7	16	16.8	21	14.3
10-14 mm	1	1.9	10	10.5	11	7.5
>15mm	2	3.8	4	4.2	6	4.1
desconegut	0	0	65	68.4	65	44.2
Anys des de la PT positiva prèvia						
<5	-	-	9	9.5		
5-9	-	-	10	10.5		
10-14	-	-	14	14.7		
>14	-	-	59	62.1		
desconegut	-	-	3	3.2		
T-SPOT.TB						
Negatiu	39	75.0	49	51.6	88	59.9
Positiu	12	23.1	45	47.4	57	38.8
Indeterminat	1	1.9	1	1.1	2	1.3
QFN-G-IT ³						
Negatiu	43	82.7	59	62.1	102	69.4
Positiu	9	17.3	34	35.8	43	29.3
Indeterminat	0	0	2	2.1	2	1.3

¹ Prova de la tuberculina; ² Tuberculosi; ³ Quantiferon-TB Gold *In Tube*

8.2.2. Anàlisi en els treballadors sense PT positiva prèvia.

En els treballadors sense PT positiva prèvia, el nombre de resultats positius pel T-SPOT.TB va ser de 12/52 (23,1%), i pel QFN-G-IT de 9/52 (17,3%) (Figura 22). El percentatge de concordança global entre T-SPOT.TB i PT, exclosos els casos amb resultats indeterminats, va ser de 92,1% (47/51) (k:0,754;se:0,11), i entre QFN-G-IT i PT va ser del 98% (50/51) (k:0,929;se:0,07). La concordança entre T-SPOT.TB i el QFN-G-IT va ser del 90% (46/51) (k:0,702;se:0,12). Només va haver 4 treballadors vacunats amb BCG en aquest grup (Taula 16).

8.2.3. Anàlisi en els treballadors amb una PT positiva prèvia.

Entre els treballadors amb una PT positiva prèvia, el nombre de resultats positius pel T-SPOT.TB i pel QFN-G-IT va ser de 45/95 (47,4%) i de 34/85 (39,8%) respectivament (Figura 22). Segons la vacunació amb BCG, el nombre de resultats positius pel T-SPOT.TB en els treballadors vacunats va ser de 7/19 (36,8%) i en els no vacunats de 33/70 (47,1%). Pel QFN-G-IT, el nombre de resultats positius en els vacunats va ser de 4/19 (21,1%) i en els no vacunats va ser de 28/70 (40,01%) (Taula 16).

Objectiu 4. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T- ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Taula 16. Concordança entre la prova de la tuberculina, T-SPOT.TB i QFN-G-IT en els diferents grups de pacients (exclosos els resultats indeterminats)

	PT vs T-SPOT.TB			PT vs QFN-G-IT ¹			T-SPOT.TB vs QFN-G-IT		
	Concordança (%)	Kappa	SE	Concordança (%)	Kappa	SE	Concordança (%)	Kappa	SE
Tots els individus (n=143)	90/143 (62.9)	0.321	0.061	84/143 (58.7)	0.288	0.052	123/143 (86.0)	0.692	0.063
Vacunació amb BCG (exclosos 3)									
No vacunats amb BCG	76/117 (64.9)	0.349	0.07	74/117 (63.2)	0.345	0.06	101/117 (86.3)	0.701	0.068
Vacunats amb BCG	11/23 (47.8)	0.169	0.09	8/23 (34.7)	0.085	0.05	20/23 (86.9)	0.650	0.177
Individus sense PT² positiva prèvia (n=51)	47/51 (92.1)	0.754	0.11	50/51 (98.0)	0.929	0.07	46/51 (90.2)	0.702	0.123
Vacunació amb BCG									
No vacunats amb BCG	43/47 (91.5)	0.749	0.116	46/47 (97.8)	0.928	0.07	41/47 (87.2)	0.695	0.125
Vacunats amb BCG	4/4 (100)	-	-	4/4 (100)	-	-	4/4 (100)	-	-
Individus amb PT positiva prèvia (n=92)	43/92 (46.7)	-	-	34/92 (36.9)	-	-	77/92 (83.7)	0.668	0.077
Vacunació amb BCG (exclosos 3)									
No vacunats amb BCG	33/70 (47.1)	-	-	28/70 (40.0)	-	-	59/70 (84.2)	0.682	0.087
Vacunats amb BCG	7/19 (36.8)	-	-	4/19 (21.0)	-	-	16/19 (84.2)	0.627	0.183

SE: error estàndard

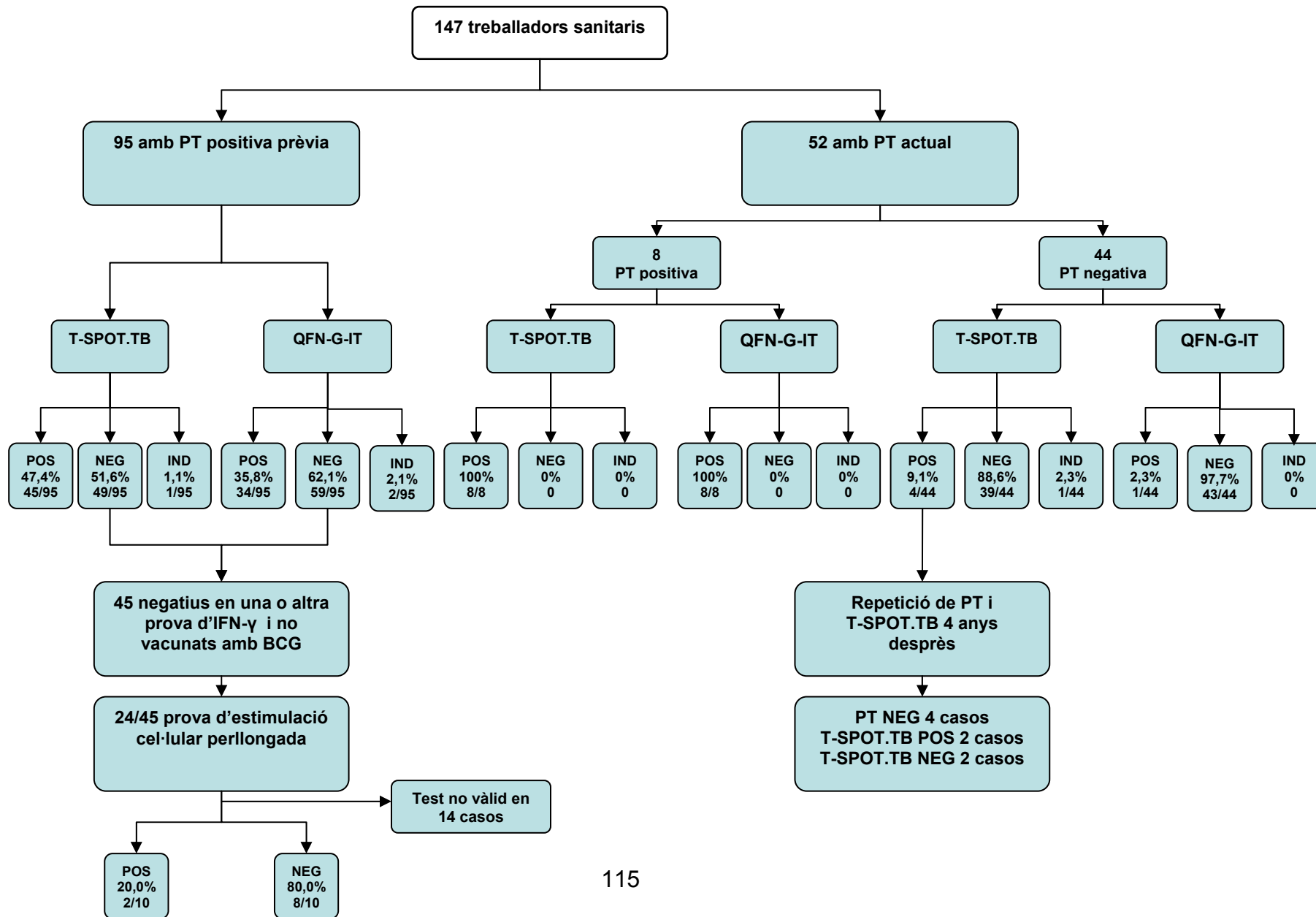
¹ Quantiferon-TB Gold *In Tube*; ² Prova de la tuberculina

En els treballadors no vacunats amb una PT positiva prèvia, es va realitzar una anàlisi univariant i multivariant (Taula 18), per avaluar la relació entre un resultat positiu en els tests d'IFN- γ i els factors de risc per la infecció tuberculosa. Només va ser estadísticament significatiu el grau d'exposició laboral quan el resultat positiu va ser pel T-SPOT.TB, tant a l'anàlisi univariant (OR:3,0;IC95% de 1,13-8,15) com al multivariant (OR:3,67;IC95% de 1,07-12,59). Pel QFN-G-IT, el grau d'exposició laboral va ser important però no estadísticament significatiu (OR:2,62;IC95% de 0,81-8,42).

Els mm de diàmetre de la induració van ser important a l'anàlisi univariant per ambdós tests, però tampoc va ser estadísticament significatiu. El major diàmetre d'induració va presentar el major percentatge de positivitat pels tests d'IFN- γ , malgrat que s'ha de tenir en compte, que només 29 dels 95 treballadors amb una PT positiva prèvia tenien registrat el diàmetre de la induració. Per altre banda, no es va trobar una associació estadísticament significativa entre la positivitat dels tests d'IFN- γ i els anys de PT positiva prèvia. No obstant això, el nombre de cèl·lules T de resposta i la quantitat de IFN- γ va ser superior en el personal sanitari amb resultats positius a la PT prèvia realitzada en els darrers 5 anys.

Objectiu 4. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T-ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Figura 22: Diagrama que resumeix la seqüència de l'estudi i els resultats. PT: prova de la tuberculina; QFN-G-IT: Quantiferon-TB Gold in tube ; POS: Positiu; NEG: Negatiu; IND: Indeterminat



En els treballadors no vacunats amb una PT positiva prèvia i un resultat negatiu als tests de IFN- γ , es va realitzar una estimulació cel·lular en 24 casos per detectar una infecció remota. En 14 casos el test no va ser vàlid degut a que no hi va haver suficient cèl·lules després del procés de descongelació. En 8 casos dels 10 restants, el resultat va ser negatiu. En els altres 2 casos es va detectar una resposta sobre ESAT-6 and CFP-10 en un cas, i només sobre CFP-10 en l'altre cas. Els resultats suggereixen que en un 20% dels casos, aquest individu van estar infectats en el passat.

8.2.4. Anàlisi en tota la població d'estudi.

A tota la població inclosa a l'estudi es va analitzar la concordança entre els diferents tests i l'associació amb factors de risc per la infecció tuberculosa.

La PT va ser positiva en el 71% (103/147) (Figura 22). La taula 17 mostra els factors de risc associats a una PT positiva. L'anàlisi univariant mostra una associació significativa entre positivitat de la PT, l'edat i el nombre d'anys d'activitat laboral ($p=0,001$). També s'ha trobat una associació amb la vacunació prèvia amb BCG (OR de 2,37; IC95% de 0,75-7,46) i el sexe (OR de 1,80; IC95% de 0,72-4,55), però aquestes associacions van ser no significatives. El percentatge de PT positiu ha estat superior en els treballadors no sanitaris que els sanitaris, però estadísticament no significatiu (OR=0,17; IC95% de 0,02-1,38).

La prova del T-SPOT.TB va ser positiva en el 38,8 % de tots els treballadors estudiats (57 /147) comparat amb el 29,3% per QFN-Gold IT (43/147). Es van trobar 2 casos indeterminats per T-SPOT.TB, i altres 2 casos per QFN-Gold IT (Figura 22). La Taula 17 mostra els factors de risc associats a un resultat positiu pels tests d'IFN- γ . A l'anàlisi univariant, l'edat, el sexe i el grau d'exposició ocupacional van ser estadísticament significatius per la positivitat del T-SPOT.TB. En contrast, pel QFN-TB-IT, només l'edat va ser estadísticament significativa. El sexe i el grau d'exposició ocupacional han estat

Objectiu 4. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T- ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

important però no estadísticament significatiu (OR: 2.0; IC95% de 0,91-4,63 i OR:1,82;IC95% de 0,88-3,80 respectivament).

Objectiu 4. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T-ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Taula 17 . Associació entre factors de risc de tuberculosi i resultats positius de la PT, T-SPOT.TB i QFN-G-IT. Anàlisi univariant.

Factors de risc	PT			T-SPOT.TB			QFN-G-IT ¹		
	Positiva n(%)	OR (IC 95%)	P	Positiu n (%)	OR (IC 95%)	P	Positiu n (%)	OR (IC 95%)	P
Sexe									
Dona	74 (67.3)	1	NS	35 (31.8)	1	0,00 ₁	29 (26.4)	1	NS
Home	26 (78.8)	1.80 (0.72-4.55)		20 (60.6)	3.2 (1.47-7.37)		14 (42.4)	2.0 (0.91-4.63)	
Edat anys		1.18(1.11-1.25)	0.0001		1.04(1.0-1.08)	0.03		1.04(0.99-1.08)	0.05
Grau d'exposició laboral									
Baix	48 (70.6)	1	NS	20 (29.4)	1	0,04	16 (23.5)	1	NS
Alt	52 (69.3)	0.94 (0.46-1.93)		35 (46.7)	2.1 (1.05-4.19)		27 (36.0)	1.82 (0.88-3.80)	
Anys d'activitat laboral		1.12(1.06-1.18)	0.0001		1.0(0.97-1.04)	NS		1.0(0.96-1.05)	NS
Vacunació amb BCG									
No	78 (66.7)	1	NS	45 (38.5)	1	NS	37 (31.6)	1	NS
Si	19 (82.6)	2.37 (0.75-7.46)		7 (30.4)	0.7 (0.26-1.83)		4 (17.4)	0.45 (0.14-1.43)	
Estament laboral									
No Sanitaris	12 (92.3)	1	NS	7 (53.8)	1	NS	4 (30.8)	1	NS
Sanitaris	88 (67.7)	0.17.(0.02-1.38)		48 (36.9)	0.5 (0.16-1.58)		39 (30.0)	0.97 (0.28-3.32)	

NS: No diferències significatives; OR: Odds Ratio ; IC : interval de confiança.

¹ Quantiferon-TB Gold *In Tube*.

A l'anàlisi multivariant, l'edat va estar associada estadísticament amb la PT positiva (OR:1,26;IC95% 1,05-12,20), QFN-G-IT (OR:1,15;IC95% 1,05-1,25) i T-SPOT.TB (OR:1,14;IC95% 1,05-1,24), però el grau d'exposició laboral a TB va mostrar una associació significativa només pels tests d'IFN- γ , (OR:4,59;IC95% 1,68-12,51; i OR:2,72, IC95% 1,04-7,13 respectivament).

Els resultats de concordança entre la PT i els tests d'IFN- γ es va realitzar en 143 treballadors, exclosos els 4 resultats indeterminats (taula 16). Segons la vacunació amb BCG, la concordança global en la població no vacunada va ser superior que en la vacunada. La diferència de concordança entre la PT i el QFN-G-IT entre vacunats i no vacunats va ser estadísticament significativa ($p=0,02$), mentre que les diferències entre la PT i T-SPOT.TB i entre els dos tests d'IFN- γ , no han estat significatives ($p=0,189$ i $p=0,801$ respectivament).

Objectiu 4. Avaluació de les proves de detecció in vitro d'alliberació d'IFN- γ (Quantiferon-G-IT i T-ELISPOT.TB) pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

Taula 18. Associació entre factors de risc de tuberculosi i resultats positius per T-SPOT.TB i QFN-G-IT en individus no vacunats amb BCG i amb PT positiva prèvia (n=70). Anàlisi univariant i multivariant.

Factors de risc	T-SPOT.TB		QFN-G-IT ³		T-SPOT.TB	QFN-G-IT ³
	Positiu n (%)	OR (IC 95%) No ajustat	Positiu n (%)	OR (IC 95%) No ajustat	OR (IC 95%) Ajustat ⁵	OR (IC 95%) Ajustat
Sexe						
Dona	24 (42.1)	1	21 (36.8)	1	1	1
Home	9 (69.2)	3.09 (0.85-11.27)	7 (53.8)	2.0 (0.59-6.75)	0,27(0,06-1,18)	0,60(0,16-2,25)
Edat anys		1.01(0.95-1.07)		1.03(0.96-1.09)	1,08(0,97-1,22)	1,09(0,98-1,22)
Grau d'exposició laboral a TB ¹						
Baix	13 (34.2)	1	12 (31.6)	1	1	1
Alt	19 (61.3)	3.0 (1.13-8.15)	15 (48.4)	2.03 (0.76-5.42)	3,67(1,07-12,59)	2,62(0,81-8,42)
Anys des de la PT ² positiva prèvia		1.02(0.97-1.07)		0.99(0.94-1.05)	1,03(0,97-1,10)	0,98(0,92-1,04)
Anys d'activitat laboral		0.97(0.92-1.04)		1-0(0.95-1.07)	0.92(0.82-1.02)	0,96(0,86-1,06)
Diàmetre d'induració de la PT						
5-10 mm	4 (33.3)	1	4 (33.3)	1		
>10 mm	5 (50.0)	2.0 (0.35-11.23)	5 (50.0)	2.0(0.35-11.2)		
Estament laboral						
No sanitari	5 (55.6)	1	3 (33.3)	1	1	1
Sanitari	28 (45.9)	0.67 (1.16-2.77)	25 (41.0)	1.38(0.31-6.08)	0,67(0,10-4,15)	0,51(0,07-3,56)

IC interval de confiança; OR: Odds Ratio

¹ Tuberculosis; ² Prova de la tuberculina; ³ Quantiferon-TB Gold *In Tube*

8.3. Discussió

Els tests d'IFN- γ poden ser una bona alternativa a la PT pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en els treballadors sanitaris. Apart de la seva especificitat, aquestes proves tenen unes potencials avantatges en relació a la PT. Entre aquestes s'inclouen les següents: una millor logística (només requereixen una visita, el resultat pot estar al següent dia), una interpretació més objectiva dels seus resultats i una millor capacitat quan s'han de realitzar proves seriadades que poden induir l'efecte empena o *booster*, com és el cas del personal sanitari.

En aquest estudi, quan es van considerar només els treballadors sense una PT positiva prèvia, la prevalença d'infecció tuberculosa va ser superior segons els tests d'IFN- γ (T-SPOT.TB:23,1% i QFN-G-IT:17,3%) que segons la PT (15,4%), amb una concordança excel·lent. A l'anàlisi univariant, l'edat i el nombre d'anys d'activitat laboral van estar associats com a factors de risc per la PT positiva. Pel contrari, per la positivitat dels resultats dels tests d'IFN- γ , les associacions que es van trobar significatives van ser amb l'edat i el grau d'exposició laboral i no amb la vacunació amb BCG. Aquestes troballes són consistents amb estudis previs que mostren que un increment amb l'edat^{88, 98} i el grau d'exposició laboral^{85, 127} són factors de risc significatius pel test de QFN-G-IT. Per altra banda, i contrari als resultats obtinguts, altres estudis han mostrat més resultats positius per la PT que pel QFN-G-T. Això pot ser degut, en la majoria dels casos, per l'efecte de la vacunació prèvia amb BCG^{84, 85, 87, 88, 98}. En estudis de contacte en personal sanitari, també s'ha obtingut un major nombre de resultats positius amb la PT en comparació amb el QFN-G-IT, i també s'atribueix a l'impacte de la vacunació amb BCG^{128, 129}.

Cal destacar que la concordança excel·lent entre T-SPOT.TB i QFN-G-IT amb la PT (92,1% i 98% respectivament) trobada en els treballadors sense PT positiva prèvia, baixa de forma dràstica a 46,7% i 36,9% respectivament quan es compara en aquells treballadors amb una PT positiva prèvia. Una part del casos negatius amb els tests d'IFN- γ es podrien explicar per la manca d'especificitat de la PT, de manera que alguns dels resultats positius de la PT podrien ser falsos positius com a conseqüència d'una vacunació prèvia amb BCG o d'una infecció per micobacteris ambientals. En aquest sentit, la concordança entre els resultats de la PT i els tests d'IFN- γ en els no vacunats amb BCG va ser superior que en els treballadors vacunats. Al mateix temps, també es pot considerar com una altra possible explicació, el fet de què no podem garantir del tot la validesa dels resultats positius previs realitzats en altres centres. Pot ser que la PT s'hagi realitzat en condicions diferents o la lectura hagi estat errònia (molts d'aquests resultats previs no tenen registrat els mm d'induració). Una altra limitació a considerar és el fet de què en aquests resultats previs positius no s'ha repetit la PT, i per tant no s'han pogut comparar els resultats dels tests d'IFN- γ amb el resultat actual de la PT. S'ha de tenir en compte que en els treballadors que no documentaven el resultat de la PT prèvia positiva, es va avaluar la possibilitat de repetir la PT però no ho van acceptar. Encara que la capacitat de respondre positivament a la tuberculina no roman constant durant tota la vida de l'individu, i fins i tot, pot disminuir, aquesta mai arriba a desaparèixer totalment.

Una altre hipòtesis interessant és que la PT pot detectar tant una infecció antiga com una infecció recent, mentre que els tests d'IFN- γ només detecten infecció recent^{89, 130, 131}. En les proves d'IFN- γ les cèl·lules s'estimulen amb els antigens específics unes 18 hores. Durant aquest temps només es pot obtenir resposta de les cèl·lules T efectores, que són les cèl·lules que han estat en contacte recent amb l'antigen. En contrast, la estimulació intradèrmica de PPD pot evocar les cèl·lules T de memòria central. En individus infectats en el passat i que tenen resultats negatius per les proves d'IFN- γ després de 18 hores d'estimulació, seria possible evidenciar la resposta de les cèl·lules T de memòria central estimulant les cèl·lules durant un període més llarg de temps. Per tant, el personal sanitari infectat en el passat pot no respondre a

l'estimulació d'antígens de *M. tuberculosis* en un període d'incubació curt, però pot ser reactivat després d'un perllongat període d'incubació^{89, 130, 132-134}. Leyten¹³⁰ et al descriuen que, entre els pacients amb una PT positiva i amb una història d'exposició a *M. tuberculosis*, el percentatge de resultats positius amb l'estimulació dels limfòcits durant 6 dies va ser superior (92% dels casos) que amb el T-SPOT.TB (46%) i que amb el QFN-G-IT (33%) amb l'estimulació convencional d'unes 18 hores. En la nostra experiència, l'estimulació de les cèl·lules durant 10 dies en el personal sanitari no vacunat amb BCG i amb una PT positiva anterior i proves d'IFN- γ negatives, va ser positiva en el 20% (2 / 10) dels casos, el que suggereix que aquests pacients van ser infectats per *M. tuberculosis* en algun moment en el passat. Pollock et al⁸⁹ van descriure un 19% (7 / 36) de resultats positius després d'una prova d'estimulació en el personal sanitari amb PT positiva i amb un resultat negatiu al QFN-G-IT i T- SPOT.TB. Atès que el risc de desenvolupar tuberculosi activa és més gran en els primers 2 anys després de la infecció, la detecció de la infecció tuberculosa recent per mitjà de proves d' IFN- γ en el personal sanitari sembla ser molt útil per orientar a la població d'alt risc que realment necessita de TIT.

En aquest estudi s'han detectat 5 treballadors amb un resultat positiu als tests d'IFN- γ (4 per T-SPOT.TB i 1 per QFN-G-IT), i amb un resultat negatiu a la PT. Aquests resultats es podrien considerar com a falsos positius dels tests d'IFN- γ , o bé com una certa infecció latent però no detectada per la PT. En altres estudis també s'han detectat discordances en el mateix sentit entre les diferents proves^{88, 128}. En el nostre estudi, els treballadors amb PT negativa i amb resultat de les proves d'IFN- γ positives no van presentar clínica de tuberculosi activa i es va realitzar un seguiment clínic de 6 mesos sense tractament mèdic. Hem continuat amb el seguiment de 4 casos amb PT negativa i amb resultats positius al T-SPOT-TB (el treballador amb la PT negativa i el QFN-G-IT positiu va deixar de treballar a la nostra institució). Avui, 4 anys després, tots aquests treballadors estan sans i les seves PT segueixen sent negatives. El T-SPOT-TB és positiu en 2 casos, però és negatiu en els altres 2 . La reversió del resultats del QFN-G-IT⁸⁶ ha estat prèviament descrita en un estudi de seguiment de cohorts de personal sanitari indi. Els autors expliquen que aquestes reversions es van relacionar amb límit de resultats

positius de QFN-G-IT en la determinació de referència. En el nostre estudi, les dues reversions no estan associades amb un valor límit de l'anterior resultat del T-SPOT.TB. En un cas, la resposta inicial als antigens ESAT-6 i CFP-10 va ser de 4 i 14 cèl·lules productores d'IFN- γ o *spot forming cells* (SFCs) per 250.000 cèl·lules respectivament, i en la segona determinació no es va detectar cap resposta. En l'altre cas, la resposta inicial al antígen ESAT-6 va ser de 38 SFCs per 250.000 cèl·lules, i contra l'antígen CFP-10 va ser de 35. En la segona determinació després de 4 anys, no va haver resposta contra l'estimulació del l'antígen ESAT-6, i només es van detectar 4 SFCs per 250.000 cèl·lules contra l'antigen CFP-10. A més, cal tenir en compte de que no es pot rebutjar la possibilitat de l'eliminació espontània de la infecció per TB¹³⁵.

L'ús de les proves d'IFN- γ pel seguiment del personal sanitari per detectar la infecció recent i evitar l'efecte empenta sembla ser una alternativa a la PT. No obstant això, hi han alguns factors que cal tenir en compte. En primer lloc, s'ha descrit que els nivells d'IFN- γ mesurat per QFN-G-IT segueixen sent persistentment elevats, després del tractament per a una infecció tuberculosa entre el personal sanitari de l'Índia¹³⁶. En segon lloc, Choi et al¹³⁷ han descrit en el personal sanitari, una conversió en els resultats del QFN-G-IT en la població amb PT positiva, 2-4 setmanes després de realitzar la PT. Recentment Van Zyl-Smit et al¹³⁸ també han descrit algunes conversions en els resultats de les proves d'IFN- γ a la setmana de l'administració de la PT. Per altra banda, van afirmar que quan s'utilitza una estratègia de cribratge sembla segur la realització de les proves d'IFN- γ en els 3 dies posteriors a l'administració de la PT. Richeldi et al¹³⁹ no van obtenir conversió després de realitzar PT seriades en persones amb PT negatives. El personal sanitari que necessita proves seriades són aquells amb PT negatives anteriors, per tant, les proves apropiades pel aquest personal sanitari poden ser les proves d'IFN- γ ^{86, 137}, encara que es requereix més investigació sobre aquest tema.

La principal limitació del nostre estudi és que hem inclòs un baix nombre de personal sanitari, i això només permet la detecció d'un nombre limitat d'associacions significatives entre alguns factors de risc i la positivitat de les proves d'IFN- γ , especialment en pacients amb una PT positiva anterior. No

obstant, tot i aquesta limitació, els resultats obtinguts són prou consistents per poder treure conclusions. Aquests resultats, per una banda, corroboren les dades anteriorment publicades, que confirmen la utilització de QFN-G-IT com una prova in vitro per la detecció de la infecció tuberculosa en el personal sanitari. Per altra banda aporten nova informació sobre l'ús de la prova del T-SPOT.TB i la seva concordança amb el QFN-G-IT i la PT, i destaca també, la seva capacitat per detectar una infecció remota versus una infecció recent.

En resum, ambdues proves d'IFN- γ van mostrar un nombre similar de resultats positius i la concordança entre les proves va ser excel·lent. A més, cap del les dues proves es va veure afectada per la vacunació prèvia amb BCG. La decisió de seleccionar T-SPOT.TB o QFN-G-IT en el personal sanitari dependrà essencialment dels recursos disponibles, ja que les proves in vitro requereixen d'un laboratori amb un personal amb experiència. Els resultats indiquen que les proves d'IFN- γ són una eina útil per detectar la infecció de la població del personal sanitari. L'ús d'aquests proves en el seguiment dels personal sanitari amb PT negativa requereix més estudis que analitzin el significat de les conversions i les reversions dels resultats.

Conclusions

9. Conclusions

Objectiu 1. Estimar la infecció tuberculosa en els treballadors de l'hospital i analitzar els factors de risc associats a la conversió tuberculínica.

1. La prevalença e incidència d'infecció tuberculosa en el personal sanitari de l'hospital és elevada, malgrat que ha disminuït al llarg del període estudiat.
2. Hi ha un percentatge considerable de treballadors amb efecte empenta que es podien haver classificat erròniament com a conversions recents en el seguiment.
3. La incidència d'infecció tuberculosa és significativament superior en els treballadors d'àrees d'alt risc per la TB, i també en els MIR i personal d'infermeria, malgrat que no ha esta estadísticament significatiu.
4. El compliment dels treballadors en el programa de vigilància, avaluat amb el percentatge de treballadors sanitaris que no tornen a realitzar-se la segona PT basal, no és alt.
5. No s'ha detectat cap cas de TB a l'examen inicial del treballador amb la PT.

Objectiu 2. Determinar la incidència de la malaltia tuberculosa en el personal sanitari i descriure les característiques clíniques i epidemiològiques.

1. La incidència de TB en personal sanitari és superior a la de la població general de Catalunya en el primer període estudiat, malgrat que l'anàlisi de tendència mostra una reducció important al llarg del període estudiat.
2. Els casos de TB en personal sanitari han afectat amb més freqüència als treballadors del Servei d'Urgències i a les àrees on es manipula material de risc com són, fonamentalment, els laboratoris de microbiologia i els serveis d'anatomia patològica.
3. La incidència ha estat superior en els metges residents, gent jove que s'incorpora recentment en el món laboral, i que passa moltes hores de la seva formació al Servei d'Urgències.
4. El 31,8% dels casos de TB detectats en personal sanitari no tenien documentada cap prova de tuberculina prèvia.

Objectiu 3. Conèixer l'acceptació i el compliment del tractament de la infecció tuberculosa en el personal sanitari i analitzar els factors associats

1. El major percentatge de compliment ha estat en els treballadors amb conversió recent, en els homes, ens els metges (respecte als altres estaments) i en el torn de nit (respecte al torn de matí).
2. L'acceptació i el compliment no ha estat òptim, malgrat que ha estat millor en els treballadors amb conversió recent, però pitjor que en altres

sèries realitzades a països amb menor incidència de TB, com els EEUU.

3. L'adherència ha estat superior en comparació a la d'altres col·lectius com la població indigent, e inclòs en comparació a la població general.
4. El col·lectiu de metges i d'infermeres és poc favorable a l'aplicació de mesures de prevenció a sí mateixos i això suposa un obstacle per la implantació de programes de control de la TB.

Objectiu 4. Avaluar la prova de determinació in vitro d'alliberació d'IFN- γ pel diagnòstic de la infecció tuberculosa en el personal sanitari.

1. Els resultats positius entre ambdues proves d'IFN- γ són molt similars i la concordança entre ambdues proves ha estat excel·lent.
2. Ambdues proves d'IFN- γ no es veuen afectades per la vacunació amb BCG, important a l'hora de avaluar la infecció tuberculosa en personal sanitari vacunat amb BCG.
3. Ambdues proves d'IFN- γ estan més relacionades amb el grau d'exposició laboral a la TB que la PT, i poden detectar infecció recent, important en el personal sanitari per poder avaluar la indicació del TIT.

Bibliografia

10. Bibliografia

1. Cornudella, R. in *Història de la pneumologia a Catalunya* (Hacer, S.L., Barcelona, 1999).
2. World Health Organization. in *WHO tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control* (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Genève, 1994).
3. World Health Organization. in *Global tuberculosis control : epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009* (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Genève, 2009).
4. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. in *Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006.* , Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France, March 2008).
5. Centro Nacional de Epidemiología. *BES* Vol. 16 nº 19, 217-228 (Boletín epidemiológico semanal).
6. Direcció General de Salut Pública. Programa de prevenció i control de la tuberculosi a Catalunya. informe anual 2007. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya. (2009).
7. Sepkowitz, K. A. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann. Intern. Med.* 125, 826-834 (1996).
8. Sepkowitz, K. A. Tuberculosis and the health care worker: a historical perspective. *Ann. Intern. Med.* 120, 71-79 (1994).
9. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic Notes and Reports Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among HIV-Infected Persons -- Florida and New York, 1988 - 1991 . *MMWR* 40, 585-591.
10. Pearson, M. L. *et al.* Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann. Intern. Med.* 117, 191-196 (1992).
11. Beck-Sague, C. *et al.* Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 268, 1280-1286 (1992).
12. Rullan, J. V. *et al.* Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2, 125-129 (1996).
13. Davis, Y. M., McCray, E. & Simone, P. M. Hospital infection control practices for tuberculosis. *Clin. Chest Med.* 18, 19-33 (1997).
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *MMWR* 39 (NºRR-17) (1990).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities, 1994. *MWR* 43 (1994).

16. Jensen, P. A., Lambert, L. A., Iademarco, M. F., Ridzon, R. & CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.* 54, 1-141 (2005).
17. Blumberg, H. M. *et al.* Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Ann. Intern. Med.* 122, 658-663 (1995).
18. Baussano, I. *et al.* Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures. *Occup. Environ. Med.* 64, 161-166 (2007).
19. Manangan, L. P. *et al.* Nosocomial tuberculosis prevention measures among two groups of US hospitals, 1992 to 1996. *Chest* 117, 380-384 (2000).
20. Menzies, D., Joshi, R. & Pai, M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 11, 593-605 (2007).
21. Larsen, N. M. *et al.* Risk of tuberculin skin test conversion among health care workers: occupational versus community exposure and infection. *Clin. Infect. Dis.* 35, 796-801 (2002).
22. Raitio, M. & Tala, E. Tuberculosis among health care workers during three recent decades. *Eur. Respir. J.* 15, 304-307 (2000).
23. Cuhadaroglu, C., Erelel, M., Tabak, L. & Kilicaslan, Z. Increased risk of tuberculosis in health care workers: a retrospective survey at a teaching hospital in Istanbul, Turkey. *BMC Infect. Dis.* 2, 14 (2002).
24. Kilinc, O. *et al.* Risk of tuberculosis among healthcare workers: can tuberculosis be considered as an occupational disease? *Respir. Med.* 96, 506-510 (2002).
25. Sotgiu, G. *et al.* High risk of tuberculosis in health care workers in Romania. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12, 606-611 (2008).
26. Kruuner, A. *et al.* Tuberculosis as an occupational hazard for health care workers in Estonia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 5, 170-176 (2001).
27. Laniado-Laborin, R. & Cabrales-Vargas, N. Tuberculosis in healthcare workers at a general hospital in Mexico. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 449-452 (2006).
28. Jo, K. W. *et al.* Incidence of tuberculosis among health care workers at a private university hospital in South Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12, 436-440 (2008).
29. Seidler, A., Nienhaus, A. & Diel, R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respiration* 72, 431-446 (2005).
30. Diel, R., Seidler, A., Nienhaus, A., Rusch-Gerdes, S. & Niemann, S. Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area. *Respir. Res.* 6, 35 (2005).
31. de Vries, G., Sebek, M. M. & Lambregts-van Weezenbeek, C. S. Healthcare workers with tuberculosis infected during work. *Eur. Respir. J.* 28, 1216-1221 (2006).
32. Ong, A. *et al.* Tuberculosis in healthcare workers: a molecular epidemiologic study in San Francisco. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 453-458 (2006).

33. Guerrero, A. *et al.* Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. *Lancet* 350, 1738-1742 (1997).
34. Malone, J. L. *et al.* Investigation of healthcare-associated transmission of *Mycobacterium tuberculosis* among patients with malignancies at three hospitals and at a residential facility. *Cancer* 101, 2713-2721 (2004).
35. Ho, T. B., Rayner, C. F., Lindfield, T., Young, Y. & Whitfield, R. J. Prevalence of TB in healthcare workers in south west London. *Thorax* 59, 1002-1003 (2004).
36. Driver, C. R. *et al.* Tuberculosis in health care workers during declining tuberculosis incidence in New York State. *Am. J. Infect. Control* 33, 519-526 (2005).
37. Centers for Disease Control and Prevention. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a newborn nursery and maternity ward-New York City, 2003. *MMWR* 54, 1280-1283 (2005).
38. Sterling, T. R. & Haas, D. W. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from health care workers. *N. Engl. J. Med.* 355, 118-121 (2006).
39. Fraser, T. G. *et al.* Active tuberculosis in a healthcare worker: are you ready? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30, 80-82 (2009).
40. Puyuelo Lanao, T., Hernandez Martinez, E., Castell Artigas, J.M., Soriano Marin, E. & Agusti Vidal, A. Prevalencia de la infección tuberculosa en el personal sanitario. *Medicina Clínica* 92, 564-566 (1989).
41. Olona, M., Campins, M., Oltra, C. & Vaque, J. Prevalencia de la infección tuberculosa en personal sanitario. *Revista Clínica Española* 185, 44-45 (1989).
42. Alonso Gutierrez, D. & Gutierrez Alonso, J. L. Tuberculous infection in health personnel. *Med. Clin. (Barc)* 98, 318 (1992).
43. Zarzuela M *et al.* Influencia del criterio de análisis sobre la incidencia y los factores de riesgo de conversión tuberculínica en personal sanitario. *Med. Clin. (Barc)* 114, 493-495 (2000).
44. Lainez, R. M. *et al.* Tuberculous infection in nursing students: prevalence and conversion during a 3-year follow-up. *Med. Clin. (Barc)* 113, 685-689 (1999).
45. Esteban, J., Gadea, I., Fernandez-Roblas, R., Granizo, J. J. & Soriano, F. Tuberculous infection in student nurses in Madrid, Spain. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 5, 583-584 (2001).
46. Casas, X. *et al.* Tuberculosis in health care personnel in a general hospital. *Med. Clin. (Barc)* 122, 741-743 (2004).
47. Rodríguez Bayarri, M. & Madrid, S. M. Tuberculosis pulmonar como enfermedad profesional. *Archivos de Bronconeumología* 40, 463-472 (2004).
48. Riley, R.L., Wells, W.F., Mills, C.C., Nyka, W. & Mclean, R.L. Air hygiene in tuberculosis: quantitative studies of infectivity and control in a pilot ward. *Am. Rev. Tuberc.* 75, 420-431 (1957).
49. Fraisse, P. Prevention of tuberculosis in care settings. *Rev. Mal. Respir.* 22, 431-447 (2005).

50. Medical Center Occupational Health Section and Occupational and Environmental Lung Disorders Committee. Protecting health care workers from tuberculosis. *J. Occup. Environ. Med.* 50, 852-855 (2008).
51. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Archivos de Bronconeumología* 38, 441-451 (2002).
52. M. Alsedà *et al.* in *Protocol per a la prevenció i el control de la tuberculosi.* (Direcció General de Salut Pública, Barcelona, 2008).
53. Greenaway, C. *et al.* Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165, 927-933 (2002).
54. Mostaza, J. L. & Bahamonde, A. Retraso en el diagnóstico y tratamiento de pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 22, 501-501 (2004).
55. Altet Gómez M, *et al.* Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Archivos de Bronconeumología* 39, 146-152 (2003).
56. Moreno, S. *et al.* The effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity and the booster effect among hospital employees. *Arch. Intern. Med.* 161, 1760-1765 (2001).
57. Menzies, D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 15-21 (1999).
58. Thompson, N. J., Glassroth, J. L., Snider, D. E., Jr & Farer, L. S. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 119, 587-597 (1979).
59. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, S221-47 (2000).
60. Landry, J. & Menzies, D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12, 1352-1364 (2008).
61. LoBue, P. A. & Catanzaro, A. Effectiveness of a nosocomial tuberculosis control program at an urban teaching hospital. *Chest* 113, 1184-1189 (1998).
62. Camins, B. C., Bock, N., Watkins, D. L. & Blumberg, H. M. Acceptance of isoniazid preventive therapy by health care workers after tuberculin skin test conversion. *JAMA* 275, 1013-1015 (1996).
63. Gershon, A. S., McGeer, A., Bayoumi, A. M., Raboud, J. & Yang, J. Health care workers and the initiation of treatment for latent tuberculosis infection. *Clin. Infect. Dis.* 39, 667-672 (2004).
64. Shukla, S. J., Warren, D. K., Woeltje, K. F., Gruber, C. A. & Fraser, V. J. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a midwestern teaching hospital. *Chest* 122, 1609-1614 (2002).

65. Castro I, Díaz C, Martínez-Concha J, Masa J & Fernández-Crehuet R. Aceptación de la quimioprofilaxis antituberculosa en profesionales sanitarios. *Medicina Preventiva* VI, 15-19 (2000).
66. Trueba, F. *et al.* Contact tracing in a case of tuberculosis in a health care worker. *Rev. Mal. Respir.* 23, 339-342 (2006).
67. Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. *CDC* (2000).
68. Andersen, P., Munk, M. E., Pollock, J. M. & Doherty, T. M. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 356, 1099-1104 (2000).
69. Connell, T. G., Curtis, N., Ranganathan, S. C. & Buttery, J. P. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 61, 616-620 (2006).
70. Dominguez, J. *et al.* Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.* 15, 168-171 (2008).
71. Ewer, K. *et al.* Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 361, 1168-1173 (2003).
72. Ferrara, G. *et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 367, 1328-1334 (2006).
73. Goletti, D. *et al.* Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study. *PLoS One* 3, e3417 (2008).
74. Lalvani, A. *et al.* Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J. Infect. Dis.* 183, 469-477 (2001).
75. Lalvani, A. *et al.* Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 357, 2017-2021 (2001).
76. Dominguez J, Latorre I, Altet N, Mateo L & De Souza - Galvao M *et al.* Interferon - gamma - release assays to diagnose TB infection in immunocompromised individual. *Expert Rev Resp Med* 3, 309-327 (2009).
77. Ravn, P. *et al.* Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 12, 491-496 (2005).
78. Dominguez, J. *et al.* T-cell responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in active tuberculosis patients at the beginning, during, and after antituberculosis treatment. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 63, 43-51 (2009).
79. Richeldi, L. *et al.* Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Ann. Intern. Med.* 140, 709-713 (2004).
80. Soysal, A. *et al.* Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 366, 1443-1451 (2005).

81. Diel, R., Loddenkemper, R., Meywald-Walter, K., Niemann, S. & Nienhaus, A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 1164-1170 (2008).
82. Bakir, M. *et al.* Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann. Intern. Med.* 149, 777-787 (2008).
83. Hill, P. C. *et al.* Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS One* 3, e1379 (2008).
84. Harada, N. *et al.* Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 442-448 (2006).
85. Pai, M. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 293, 2746-2755 (2005).
86. Pai, M. *et al.* Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 349-355 (2006).
87. Soborg, B. *et al.* Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by *M. tuberculosis* specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand. J. Infect. Dis.* 39, 554-559 (2007).
88. Nienhaus, A., Schablon, A., Bacle, C. L., Siano, B. & Diel, R. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 81, 295-300 (2008).
89. Pollock, N. R. *et al.* Discordant QuantiFERON-TB Gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: a problem or solution? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 29, 878-886 (2008).
90. Pathan, A. A. *et al.* Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J. Immunol.* 167, 5217-5225 (2001).
91. Mazurek, G. H. *et al.* Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* 54, 49-55 (2005).
92. Royal College of Physicians. Tuberculosis. National Clinical guidelines for diagnosis, management and prevention and control. *NICE. Royal College of Physicians of London* (2006).
93. Ruiz-Manzano, J. *et al.* Diagnosis and treatment of tuberculosis. *Arch. Bronconeumol.* 44, 551-566 (2008).
94. Colditz, G. A. *et al.* Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 271, 698-702 (1994).
95. Farhat, M., Greenaway, C., Pai, M. & Menzies, D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 10, 1192-1204 (2006).

96. Alcaide Megías, J. *et al.* Estudio de la infección tuberculosa en adultos. *Revista Clínica Española* 203, 321-328 (2003).
97. Louthier, J. *et al.* Risk of tuberculin conversion according to occupation among health care workers at a New York City hospital. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 201-205 (1997).
98. Mirtskhulava, V. *et al.* Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12, 513-519 (2008).
99. Stuart, R. L., Bennett, N. J., Forbes, A. B. & Grayson, M. L. Assessing the risk of tuberculosis infection among healthcare workers: the Melbourne Mantoux Study. Melbourne Mantoux Study Group. *Med. J. Aust.* 174, 569-573 (2001).
100. Gerbaudo, L. & Violante, B. Results and significance of a baseline tuberculin skin test programme among health care workers in a hospital setting. *Med. Lav.* 98, 221-231 (2007).
101. Schwartzman, K., Loo, V., Pasztor, J. & Menzies, D. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, 1006-1012 (1996).
102. Menzies, R., Vissandjee, B., Rocher, I. & St Germain, Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann. Intern. Med.* 120, 190-198 (1994).
103. Frenzel, E. C., Thomas, G. A. & Hanna, H. A. The importance of two-step tuberculin skin testing for newly employed healthcare workers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 512-514 (2006).
104. Cook, S., Maw, K. L., Munsiff, S. S., Fujiwara, P. I. & Frieden, T. R. Prevalence of tuberculin skin test positivity and conversions among healthcare workers in New York City during 1994 to 2001. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24, 807-813 (2003).
105. Zahnaw, K. *et al.* Rates of tuberculosis infection in healthcare workers providing services to HIV-infected populations. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 19, 829-835 (1998).
106. Panlilio, A. L. *et al.* Tuberculin skin testing surveillance of health care personnel. *Clin. Infect. Dis.* 35, 219-227 (2002).
107. Sepkowitz, K. A. Tuberculosis control in the 21st century. *Emerg. Infect. Dis.* 7, 259-262 (2001).
108. Breslow NE & Day NE. IARC Scientific Publications 32 (1987).
109. Templeton, G. L. *et al.* The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann. Intern. Med.* 122, 922-925 (1995).
110. Sterling, T. R. *et al.* Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a cadaver to an embalmer. *N. Engl. J. Med.* 342, 246-248 (2000).
111. Kramer, F., Sasse, S. A., Simms, J. C. & Leedom, J. M. Primary cutaneous tuberculosis after a needlestick injury from a patient with AIDS and undiagnosed tuberculosis. *Ann. Intern. Med.* 119, 594-595 (1993).
112. García Clemente, M., García Pravia, C. & González Budiño, T. Tuberculosis cutánea por inoculación directa. *Medicina Clínica* 120, 599-599 (2003).

113. LoBue, P. & Catanzaro, A. Healthcare worker compliance with nosocomial tuberculosis control policies. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 20, 623-624 (1999).
114. Raitio, M., Helenius, H. & Tala, E. Is the risk of occupational tuberculosis higher for young health care workers? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 7, 556-562 (2003).
115. Garber, E., San Gabriel, P., Lambert, L. & Saiman, L. A survey of latent tuberculosis infection among laboratory healthcare workers in New York City. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24, 801-806 (2003).
116. Ramphal-Naley, L., Kirkhorn, S., Lohman, W. H. & Zelterman, D. Tuberculosis in physicians: compliance with surveillance and treatment. *Am. J. Infect. Control* 24, 243-253 (1996).
117. Salazar-Schicchi, J. *et al.* Physician attitudes regarding bacille Calmette-Guerin vaccination and treatment of latent tuberculosis infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 8, 1443-1447 (2004).
118. Campins M. La vacunación del personal sanitario. Recomendaciones y realidades. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 24, 411-2 (2006).
119. Martinez Alfaro, E. *et al.* Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis. *Med. Clin. (Barc)* 111, 401-404 (1998).
120. LoBue, P. A. & Moser, K. S. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 443-447 (2003).
121. Galvan Olivares, F. & Santiuste de Pablos, C. Factors related with compliance with tuberculosis chemoprophylaxis. *Med. Clin. (Barc)* 111, 655-657 (1998).
122. Pina-Gutierrez, J. M., Ferrer-Traid, A., Arias, C., Sala-Farre, M. R. & Lopez-Sanmartin, J. L. Adherence and effectiveness of the treatment of latent tuberculosis infection with isoniazid for 9 months in a cohort of 755 patients. *Med. Clin. (Barc)* 130, 165-171 (2008).
123. Sanchez-Arcilla, I., Vilchez, J. M., Garcia de la Torre, M., Fernandez, X. & Noguerado, A. Treatment of latent tuberculosis among homeless population. Comparison between two therapeutic approaches. *Med. Clin. (Barc)* 122, 57-59 (2004).
124. Matteelli, A. *et al.* Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 1653-1655 (2000).
125. Menzies, D. *et al.* Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170, 445-449 (2004).
126. Rennie, T. W., Bothamley, G. H., Engova, D. & Bates, I. P. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 30, 728-735 (2007).
127. Drobniowski, F., Balabanova, Y., Zakamova, E., Nikolayevskyy, V. & Fedorin, I. Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. *PLoS Med.* 4, e55 (2007).
128. Herrmann, J. L. *et al.* IFN γ and antibody responses among French nurses during a tuberculosis contact tracing investigation. *Pathol. Biol. (Paris)* 57, e49-53 (2009).

129. Lee, S. S. *et al.* Comparison of the interferon- gamma release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand. J. Infect. Dis.* 40, 373-380 (2008).
130. Leyten, E. M. *et al.* Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin. Vaccine Immunol.* 14, 880-885 (2007).
131. Nienhaus, A., Schablon, A. & Diel, R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection--analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS ONE* 3, e2665 (2008).
132. Dheda, K. *et al.* Interpretation of *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific IFN-gamma release assays (T-SPOT.TB) and factors that may modulate test results. *J. Infect.* 55, 169-173 (2007).
133. Goletti, D. *et al.* Region of difference 1 antigen-specific CD4+ memory T cells correlate with a favorable outcome of tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 194, 984-992 (2006).
134. Ferrand, R. A., Bothamley, G. H., Whelan, A. & Dockrell, H. M. Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 9, 1034-1039 (2005).
135. Ewer, K. *et al.* Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 831-839 (2006).
136. Pai, M. *et al.* Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J. Occup. Med. Toxicol.* 1, 7 (2006).
137. Choi, J. C. *et al.* The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest* 133, 1415-1420 (2008).
138. Van Zyl-Smit, R. N. *et al.* Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180, 49-58 (2009).
139. Richeldi, L. *et al.* Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results. *Thorax* 61, 180 (2006).

Annexa

ORIGINAL BREVE

Tuberculosis en personal sanitario de un hospital general

Xavier Casas^a, Juan Ruiz-Manzano^b, Irma Casas^b, Felipe Andreo^a,
José Sanz^a, Nuria Rodríguez^a, Alicia Marín^a, Cristina Prat^c y María Esteve^b

^aServicio de Neumología.

^bUnidad de Medicina Preventiva.

^cServicio de Microbiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.



FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La tuberculosis en el personal sanitario se considera una enfermedad profesional. El objetivo del estudio es describir los casos de tuberculosis en personal sanitario observados en nuestro hospital y comparar su incidencia anual de tuberculosis con respecto a la de la población general.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo de los casos de tuberculosis en el colectivo sanitario de un hospital universitario, durante el periodo comprendido entre 1988 y 2002, y determinación de la incidencia anual acumulada.

RESULTADOS: Se detectaron 21 casos de tuberculosis, cuya forma más frecuente fue la pulmonar (61,9%), seguida del derrame pleural (28%). La categoría profesional más afectada fue la de médicos residentes (38%) y el lugar de trabajo con más riesgo fue el Servicio de Urgencias (48%). A pesar de la variabilidad entre poblaciones, destacamos incidencias acumuladas muy superiores en nuestro personal sanitario respecto a las de la población general.

CONCLUSIÓN: Existe riesgo de transmisión de la tuberculosis en personal sanitario, especialmente en los profesionales que trabajan en el área de urgencias y en los laboratorios de anatomía patológica y microbiología. Los esfuerzos han de dirigirse a mantener unas medidas de prevención eficaces en las áreas donde existe más riesgo de contagio.

Palabras clave: Tuberculosis. Personal sanitario. Enfermedad profesional.

Tuberculosis in health care personnel in a general hospital

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Tuberculosis is an occupational disease in health care workers. The objective of our study was to review tuberculosis cases in health care professionals from a general hospital and to determine their incidence in relation to the general population.

PATIENTS AND METHOD: This was a retrospective study of tuberculosis cases among health care workers in a university hospital from 1988 to 2002, evaluating the annual cumulative incidence.

RESULTS: 21 tuberculosis cases were found in health care workers. Pulmonary disease was the most frequent type (62%) followed by pleural effusion (28%). The most affected professional category were medical residents (38%) with the emergency service (48%) being the work place with the highest risk. The cumulative incidence in our hospital was higher in relation to the general population although there was a variability between both populations.

CONCLUSION: There is risk of tuberculosis transmission among health care workers, principally in the emergency service and the pathology and microbiological departments. A concerted effort is needed to maintain prevention measures in the work place where there is a high risk of infection.

Key words: Tuberculosis. Health care workers. Professional disease.

Correspondencia: Dr. J. Ruiz,
Servicio de Neumología,
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Ctra del Canyet, s/n. Apdo. de correo 72,
08916 Badalona, Barcelona, España.
Correo electrónico: jruiz@nshugtip.scs.es

Recibido el 26-9-2003; aceptado para su publicación el 12-2-2004.

La tuberculosis es un factor de riesgo laboral para los profesionales de la salud¹ y se la considera una enfermedad profesional en este colectivo. El mayor riesgo de contagio para el personal sanitario lo constituyen los pacientes con tuberculosis pulmonar o laringea no diagnosticada, los que no reciben tratamiento adecuado y los que no realizan un aislamiento respiratorio² adecuado. Se han publicado numerosos estudios que ponen de manifiesto el riesgo de esta infección ocupacional. En algunos se describe la aparición de brotes nosocomiales, en ocasiones debido a formas de tuberculosis multirresistente, que han afectado tanto a pacientes como a personal sanitario³. Otros autores analizan las tasas de infección tuberculosa en personal sanitario y también en estudiantes de medicina mediante la realización periódica y sistemática de la prueba de la tuberculina⁴. Sin embargo, pocos son los autores que han investigado la incidencia de enfermedad tuberculosa entre los profesionales sanitarios⁵⁻⁷.

Los objetivos del presente trabajo son describir las características epidemiológicas y clínicas de los casos de tuberculosis detectados en el personal sanitario de un hospital general, y calcular la incidencia anual de tuberculosis en este colectivo comparada con la de la población general.

Pacientes y método

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo entre 1988 y diciembre de 2002 de todos los casos de tuberculosis en personal sanitario del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (hospital general con 600 camas y un hospital de día de día) a partir de los registros de sus servicios de Neumología y Medicina Preventiva.

La población de estudio fue el personal sanitario expuesto del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Dentro de la definición de personal sanitario expuesto se incluyó el personal que presenta un contacto más directo con el enfermo y/o con muestras biológicas. Se incluyó a médicos, diplomados en enfermería, auxiliares de enfermería, personal técnico de laboratorio y celadores.

El diagnóstico se basó en datos clínicos y radiológicos confirmados por microbiología o histología en la mayoría de los casos.

Para cada caso se recogieron datos demográficos (sexo y edad), localización de la tuberculosis, procedimiento diagnóstico, lugar de trabajo correspondiente, estamento profesional, antecedentes de la reacción de la tuberculina previa y riesgo extralaboral mediante el estudio de contactos. Se trató y controló a los pacientes siguiendo el protocolo establecido en nuestro centro.

Análisis estadístico

Se ha calculado la incidencia acumulada anual a partir de los casos nuevos de tuberculosis, utilizando

como denominador la población expuesta anual. La información de la población expuesta se ha obtenido de las memorias anuales del hospital. Los datos de la incidencia anual de la población general de Cataluña se han obtenido del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis del Departament de Sanitat i Seguretat Social.

Resultados

Durante estos 15 años de estudio se detectaron 21 casos de tuberculosis en personal sanitario, de los cuales 8 eran varones y 13 mujeres, con una edad media de 29,5 años (intervalo, 22-46 años). La categoría profesional y el lugar de trabajo se describen en la tabla 1.

De los 21 casos detectados, 7 poseían una prueba de la tuberculina previa, que en 4 de ellos se había considerado positiva.

En todos los casos se realizó estudio de contactos de la mayoría de los familiares convivientes y se descartó un origen extrahospitalario por no detectarse ningún caso fuente.

Dos de los 3 casos del Servicio de Anatomía Patológica se relacionaron con la realización de la autopsia de un paciente con tuberculosis ósea y diseminada no conocida, que no se pudo confirmar por bacteriología por problemas técnicos con el cultivo de la micobacteria.

La forma de tuberculosis más frecuente fue la pulmonar, con 13 casos (61,9%), seguida del derrame pleural con 6 (28,6%). Hubo un caso de tuberculosis ósea concomitante con pulmonar y 2 de tuberculosis de partes blandas por punción percutánea accidental.

TABLA 1

Características epidemiológicas de los casos de tuberculosis en personal sanitario. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 1988-2002

Característica	n (%)
Estamento profesional	
Médicos residentes	8 (38)
Auxiliar clínico	5 (24)
Diplomado enfermería	4 (19)
Médico adjunto	3 (14)
Técnico de laboratorio	1 (5)
Lugar de trabajo	
Urgencias	10 (48)
Anatomía patológica	3 (14)
Microbiología	2 (10)
Sala de hospitalización	2 (10)
Laboratorio de hematología	1 (5)
Laboratorio de bioquímica	1 (5)
Unidad de cuidados intensivos	1 (5)
Unidad de diagnóstico	1 (5)

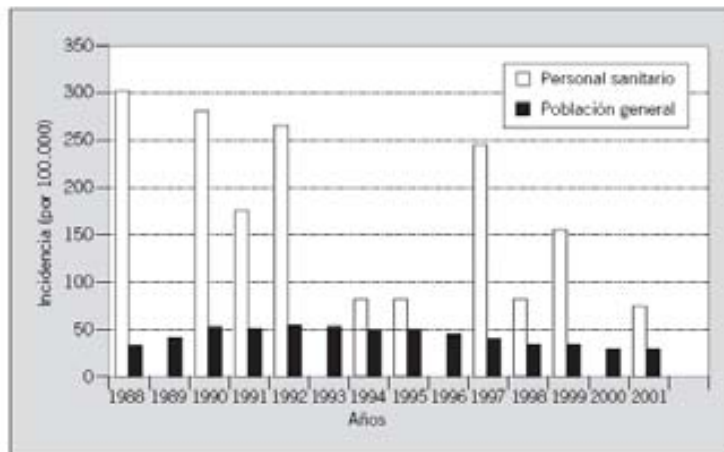


Fig. 1. Incidencia acumulada de tuberculosis en personal sanitario y en la población general, 1988-2001.

El diagnóstico de la tuberculosis de forma pulmonar se estableció en todos los casos mediante baciloscopia positiva y se confirmó por cultivo de Löwenstein. En un paciente la tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa y posteriormente en el cultivo se aisló *Mycobacterium tuberculosis*. En el caso de las pleuritis tuberculosas, en 4 el diagnóstico se hizo por la citología linfocitaria y valores de adenosindeaminasa superiores a 45 UI/l. En las 2 restantes se aisló *M. tuberculosis* en el cultivo. En uno de ellos se observaron granulomas necrosantes en la biopsia pleural. Los casos de punción accidental se diagnosticaron por la presencia de granulomas en la biopsia de partes blandas y prueba de derivado proteico purificado de la tuberculina positiva.

Todos los pacientes curaron con esquemas de tratamiento de 9 o 6 meses. Una enferma con resistencia primaria a la isoniazida recayó al año del primer tratamiento y precisó un retratamiento con rifampicina, pirazinamida y etambutol, con el que se consiguió la curación completa. La incidencia anual de tuberculosis en personal sanitario en nuestro hospital en el período estudiado osciló entre 0 y 302,4 por 100.000 personas expuestas. En la figura 1 se presenta la incidencia acumulada anual en nuestro hospital en comparación con la incidencia de la población general de Cataluña en el mismo período. Excepto en 4 años donde no se declaró ningún caso de tuberculosis en el personal sanitario del hospital, en los otros años la incidencia anual siempre ha sido superior a la de la población general.

Discusión

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto la existencia de un au-

mento de casos de tuberculosis en personal sanitario, especialmente en las áreas de los servicios de urgencias, donde los médicos residentes permanecen expuestos muchas horas a lo largo de su formación, y en las áreas donde se manipula material de riesgo como son, fundamentalmente, el laboratorio de microbiología y el departamento de anatomía patológica.

Por otro lado, si se compara la incidencia anual de casos de tuberculosis en nuestro medio hospitalario con la incidencia de la enfermedad en la población general de Cataluña, existe una gran variabilidad debido al menor tamaño de población de la serie de nuestro hospital. A pesar de esta variabilidad destacan incidencias acumuladas muy superiores a las de la población general.

Es interesante destacar los 2 casos pertenecientes al Servicio de Anatomía Patológica que se presentaron en 2 residentes que habían participado en la autopsia de un enfermo con tuberculosis activa. Lamentablemente, el cultivo in medio de Löwenstein se contaminó y no se pudo realizar el aislamiento de la micobacteria del fallecido, lo que hizo imposible la práctica de estudios genéticos que hubiesen podido demostrar la relación entre los casos con bacteriología positiva. Existen varios trabajos en la bibliografía acerca del riesgo de transmisión de la tuberculosis durante el acto de la autopsia en personal sanitario o en embalsamadores^{8,9}, riesgo que se ha confirmado mediante métodos de polimorfismo de enzimas de restricción. La alta incidencia de casos en este colectivo de trabajadores y en los expuestos a exámenes *post mortem* radica en el alto riesgo de contacto con pacientes con tuberculosis activa pero con una baja sospecha clínica. Ha-

bitualmente, se trata de formas pulmonares atípicas o de enfermedad tuberculosa diseminada con afección peritoneal o meníngea. Un hecho que explica el alto riesgo de contagio en las salas de autopsias es una protección incorrecta a la alta concentración de pequeñas partículas de aerosol bacilíferas que se desprenden al cortar tejidos o huesos mediante sierras mecánicas.

En nuestra serie, la mayoría de los casos se concentra en el área de urgencias y, en el caso del personal sanitario que trabaja en dicha área, destacamos su preocupante vulnerabilidad, por las precarias medidas de protección frente a los pacientes con gran potencial de contagio por tuberculosis. Queremos destacar que no encontramos ningún caso en el colectivo de los celadores. En ellos, a pesar de que el tiempo de contacto es menor, también existe el riesgo de contraer tuberculosis por su exposición a enfermos potenciales durante sus traslados. Existe la posibilidad de que algún miembro de este colectivo hubiera enfermado y no hubiese sido visitado en nuestro centro. De cualquier forma, no tenemos conocimiento de ningún caso, aunque aceptamos que puede no haberse declarado a los servicios médicos del hospital.

Los principales motivos de la alta incidencia de casos en el colectivo de residentes son, en nuestra opinión, el error en el aislamiento de los casos potenciales de tuberculosis pulmonar, el mal uso o la falta de uso de las mascarillas protectoras y la deficiente ventilación de los espacios físicos destinados a las urgencias, que hace difícil aplicar medidas de aislamiento óptimas.

Se requiere un adecuado programa de prevención de la tuberculosis en el ámbito hospitalario destinado a personal sanitario. Dicho programa implicaría una actuación dirigida y supervisada por los servicios de medicina preventiva, neumología y enfermedades infecciosas de cada hospital y, además de medidas de aislamiento correcto, debería incluir un programa de diagnóstico y tratamiento precoces, así como promover el conocimiento del estado tuberculínico del personal sanitario para inducir el «efecto empuje» en los casos con resultados negativos y repetir la prueba de la tuberculina, como mínimo de forma anual, en los trabajadores no infectados, a fin de detectar de forma temprana la infección tuberculosa y tratarla en los casos necesarios. Algunos autores aconsejan realizar la prueba de la tuberculina cada 6 meses en trabajadores y en estudiantes de medicina que estén en contacto con pacientes con tuberculosis activa^{4,10}. Respecto a las medidas de aislamiento, es importante potenciar la creación de habitaciones con presión negativa y un sistema de ventilación apropiado para

disminuir la concentración de bacilos en el aire contaminado (para que sea eficaz se requiere un recambio de 6 volúmenes por hora¹⁰) tanto en el área de urgencias como en laboratorios de procesamiento de muestras, así como en lugares donde se realizan procedimientos médicos que generan aerosoles (salas de aerosolterapia, de inducción de esputo y de endoscopia respiratoria).

Después de analizar los casos de tuberculosis que se han producido en nuestro hospital, podemos afirmar que existe riesgo de transmisión de la tuberculosis en personal sanitario, sobre todo en personas jóvenes que se han incorporado de forma reciente al mundo laboral sanitario y en áreas donde la exposición es más frecuente, como en el caso de urgencias.

Los esfuerzos han de ir dirigidos a alcanzar y mantener unas medidas de prevención eficaces en el hospital y en especial en las áreas donde hay mayor riesgo de contagio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nolan CM. Tuberculosis in health care professionals: assessing and accepting the risk. *Ann Intern Med* 1994;120:964-5.
2. Daii YM, Mcgray E, Simone PM. Hospital infection control practices for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997;18:19-33.
3. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JJ, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections: factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 1992;268:1280-6.
4. Fagan MJ, Poland GA. Tuberculin skin testing in medical students: a survey of US medical schools. *Ann Intern Med* 1994;120:930-1.
5. Kilinc O, Ucan ES, Cakan MD, Ozol MD, Saymer A. Risk of tuberculosis among healthcare workers: can tuberculosis be considered as an occupational disease? *Respir Med* 2002;96:506-10.
6. Krumer A, Danilovitch M, Peltme L, Laisuar T, Hoffner SE, Kotka ML. Tuberculosis as an occupational hazard for health care workers in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:170-6.
7. Cuhadaroglu C, Ereliel M, TabaK L, Kiliçastin Z. Increased risk of tuberculosis in health care workers: a retrospective survey at a teaching hospital in Istanbul, Turkey. *BMC Infect Dis* 2002; 2:14.
8. Templeton GL, Illing U, Young L, Cave MD, Strad WW, Bates JH. The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995;122: 922-5.
9. Sterling TR, Pope DG, Bishai WR, Harrington S, Gershon RR, Chaisson RE. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a cadaver to an embalmer. *N Engl J Med* 2000;342:246-8.
10. Grupo de trabajo del área TIR de la SEPAP. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002;38:441-51.

Evaluation of Interferon-Gamma Release Assays in the Diagnosis of Recent Tuberculosis Infection in Health Care Workers

Irma Casas^{2,4}, Irene Latorre^{1,4,5}, Maria Esteve^{2,4}, Juan Ruiz-Manzano^{3,4,5}, Dora Rodríguez², Cristina Prat^{1,4,5}, Ignasi García-Olivé³, Alicia Lacoma^{1,4,5}, Vicente Ausina^{1,4,5}, Jose Dominguez^{1,4,5}*

1 Servei de Microbiologia, Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol" Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, **2** Servei de Medicina Preventiva, Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol" Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, **3** Servei de Pneumologia, Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol" Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, **4** Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, **5** CIBER Enfermedades Respiratorias, Badalona, Spain

Abstract

Background: Health care workers (HCWs) are a group at risk of latent tuberculosis infection (LTBI). The aims of this study were to determine IFN- γ response by QuantiFERON-TB GOLD in Tube (QFN-G-IT) and T-SPOT.TB in HCWs, comparing the results with tuberculin skin test (TST); and to analyze the capacity of IFN- γ tests to detect recent versus remote LTBI with a prolonged stimulation test (PST).

Methodology/Principal Findings: A total of 147 HCWs were enrolled; 23 of whom were BCG vaccinated. 95 HCWs (64.6%) had a previous positive TST and were not retested; and 52 HCWs had a previous negative TST or were tested for the first time. When we analysed individuals without previous positive TST, the number of positive results for T-SPOT.TB was 12/52 (23.1%); and for QFN-G-IT, 9/52 (17.3%). The global concordance (κ) between T-SPOT.TB and QFN-G-IT with TST was 0.754 and 0.929 respectively. Of individuals with previous positive TST, T-SPOT.TB and QFN-G-IT were negative in 51.6% (49/95) and 62.1% (59/95) respectively, decreasing the concordance to 0.321 and 0.288, respectively. In non-BCG vaccinated HCWs with previous positive TST a positive IFN- γ test was associated with degree of exposure and diameter of TST. PST was performed in 24 HCW with previous positive TST and negative IFN- γ tests. PST was developed in 3 cell cultures stimulated with medium alone, ESAT-6 and CFP-10, respectively. In the third and sixth day of incubation period, part of the supernatants were replaced with complete medium supplemented with rIL-2. On day 9, ELISPOT assay was performed. In 14 samples PST was not valid due to not having enough cells. In 8 cases, the response was negative, and in 2 cases positive, suggesting that these patients were infected with *Mycobacterium tuberculosis* in some point in the past.

Conclusions: Both IFN- γ tests showed a similar number of positive results, and concordance between the tests was excellent. None of the tests was affected by prior BCG vaccination. IFN- γ tests are a useful tool for detecting recent infection in HCW population.

Citation: Casas I, Latorre I, Esteve M, Ruiz-Manzano J, Rodríguez D, et al. (2009) Evaluation of Interferon-Gamma Release Assays in the Diagnosis of Recent Tuberculosis Infection in Health Care Workers. PLOS ONE 4(8): e6686. doi:10.1371/journal.pone.0066866

Editor: Keertan Dhedra, University of Cape Town, South Africa

Received: April 23, 2009; **Accepted:** August 1, 2009; **Published:** August 24, 2009

Copyright: © 2009 Casas et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by a grant from the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, the Societat Catalana de Pneumologia (SOCAP), and the Fundació Catalana de Pneumologia (FUCAP). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jadomb@gmail.com

Introduction

Health care workers (HCWs) are one of the groups at risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection through occupational exposure [1]. However, the risk varies widely among the various occupational groups and according to their exposure to active tuberculosis (TB) patients. Therefore, the screening of HCWs for latent tuberculosis infection (LTBI) is crucial in an infection control program [2]. Periodical tuberculin skin testing (TST) has been recommended as part of surveillance [3].

However, TST has some known limitations. TST measures cell-mediated immunity in the form of a delayed-type hypersensitivity

response to the purified protein derivative (PPD) [4]. However, its specificity is limited due to PPD cross reactivity with the vaccination strain of *Mycobacterium bovis* *hircus* Calmette-Guérin (BCG), and several non-tuberculous mycobacteria (NTM) [5]. Therefore, individuals sensitized by previous exposures to NTM or vaccinated with BCG may respond immunologically to PPD.

Tests for *in vitro* diagnosis of LTBI based on the measurement of interferon-gamma (IFN- γ) production from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and whole blood in response to specific *M. tuberculosis* secreted antigens have been developed. The recent use of the 6-kD *M. tuberculosis* early-secreted antigenic target protein (ESAT-6) and the 10-kD culture filtrate protein (CFP-10)

[6] encoded in RD1 (Region of Difference) and TB7.7 [7] encoded in RD11, absent in the BCG strain and in the majority of NTM as stimulating antigens has improved the specificity of the tests.

On the basis of this technology, two commercial IFN- γ tests are essentially available: QuantiFERON-TB Gold In Tube assay (QFN-G-IT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) and T-SPOT.TB assay (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). Both tests have received the final approval from the US Food and Drug Administration (FDA) as a tool for diagnosing *M. tuberculosis* infection. There are some differences between the two tests. QFN-G-IT test is whole blood assay that detects IFN- γ produced by T cells in response to ESAT-6, CFP-10 and TB7.7 using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to measure IFN- γ concentrations in supernatants. In contrast, T-SPOT.TB detects the number of IFN- γ producing T cells after stimulating a definite number of isolated peripheral blood mononuclear cells with ESAT-6 and CFP-10 by means of an enzyme-linked immunospot assay (ELISPOT). In commercially available tests, the whole blood and the isolated T cells are short-stimulated with the specific antigens (16–24 h).

Since the development of the IFN- γ assays, promising results in diagnosing LTBI [8–15] and active TB [12,16,17] have been published. IFN- γ test results are not affected by BCG vaccination or infection by the most common NTM, and its results have shown to be closer than TST in relation to the degree of exposure to *M. tuberculosis* [14,18,19]. In addition, in a large-scale cohort studies recently published [20–22], positive IFN- γ assays predicted development of active TB in individuals with recent TB contact. However, limited information is available on the performance of the IFN- γ tests, specially T-SPOT.TB in occupational medicine, when used for screening of HCWs [23–28]. No head-to-head comparisons between the two available IFN- γ tests have been performed in HCWs.

On the other hand, the IFN- γ assays are thought to reflect more recent, rather than remote TB infections. This is because activated lymphocytes and effector T cells that produce IFN- γ persist for a limited time in the circulation once the antigen is cleared [29]. It is thought that central memory T cells, but not effector ones, may take several days (rather than hours) to produce effector cytokines [30,31]. Therefore, contrary to the findings of the TST, in cases of remote infection, the IFN- γ level did not increase during the short period of exposure to the antigen in the ex vivo IFN- γ assay at baseline.

In the present study we investigated the performance of both commercially available IFN- γ tests (QFN-G-IT and T-SPOT.TB) and TST for detecting LTBI in HCWs. Concordance between both test results and association with known risk factors for LTBI were studied. We have also analyzed the capacity of the IFN- γ tests to detect recent versus remote TB infection, assessing the effector and memory T cell profiles by means of a prolonged stimulation test.

Materials and Methods

Study design and setting

We conducted a cross-sectional study from November 2004 to July 2005 at the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol in Badalona, Barcelona, Spain. This is a general hospital with more than 600 beds. Approximately fifty TB patients are treated each year at the hospital and the estimated community incidence of TB is 18.6/100,000 inhabitants [32].

Study Population

HCWs were recruited in the course of the routine examinations at the time of the study. HCWs were not enrolled consecutively.

Each participant gave written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Information on the following variables was gathered using a standardised questionnaire: age, gender, reason for testing, degree of occupational exposure to TB (with High being defined as HCWs from wards with ≥ 5 contagious patients per year, HCWs from microbiology laboratory and autopsy wards, and from emergency departments; Medium as HCWs from wards with 2 to 4 contagious patients per year; and Low as HCWs from wards with a maximum of 1 contagious patient per year [33]), BCG vaccination and BCG scar, prior TST (date and result), job category, service and years in the health profession.

Tuberculin skin test

All new HCWs, who did not have a documented TST result, are tested with the TST during the routine examination at the time of employment in the Preventive Medicine Department [34]. If HCWs had a previous positive TST, we took note of the place and the year, but they were not retested. The Spanish national guideline only recommend repeating TST in HCWs with a previous negative TST [34]. TST was performed by the Mantoux method using 2-TU of PPD RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark). Induration was measured 48–72 h after the application. Following Spanish national guideline a diameter equal or greater than 5 mm was considered positive (in BCG vaccinated equal or more than 15 mm) [34]. To reduce the risk of confusion between a booster effect and tuberculin conversion on subsequent testing, individuals with negative initial test results were re-tested within 7 to 10 days and the results of this second test were recorded as the definitive result (two-step tuberculin testing procedure) [35]. TST was administered and read by experienced HCWs. Blood for IFN- γ tests was collected before TST application.

T-SPOT.TB

Briefly, eight millilitres of blood was drawn from each subject by venopuncture in a vacutainer CPT tube (Beckton Dickinson Diagnostics, Franklin Lakes, NJ). PBMCs were isolated by centrifugation. After centrifugation, PBMCs were washed with GIBCO RPMI 1640 medium (Invitrogen, Auckland, N.Z.) and finally, were re-suspended in GIBCO AIM-V (Invitrogen, Auckland, N.Z.). The test was performed following manufacturer's recommendations. Four wells with a membrane pre-coated with monoclonal antibody to IFN- γ were used for each subject. The assay requires a total of 250,000 viable cells per well. Cells were stimulated in each well with medium alone (as nil control), phytohaemagglutinin (as positive control) and different peptide panels from the specific MTB antigens ESAT-6 (panel A) and CFP-10 (panel B). Plates were incubated for 16–20 hours at 37°C with 5%CO₂. After the incubation, wells were washed four times with PBS and incubated for 1 hour at 2–8°C with a monoclonal antibody to IFN- γ conjugated with alkaline-phosphatase. After another four washing steps and adding a chromogenic substrate, the presence of reactive antigen specific T cells was revealed as a spot on the well.

Spots were scored by an automated AID ELISPOT plate reader (Lector AID Elispots, Autoimmun Diagnostika GmbH, Germany). All readings were also manually verified. Subjects were considered positive if there was a positive response to one or both antigen panels. Test wells were scored as positive if they contained at least six spot forming cells (SFC) more than in the nil control well and if this number was at least twice the number of the nil control well. The immunoresponse of each individual was considered adequate if the number of spots in the positive control was 20 or more. The

result was interpreted as indeterminate if the number of spots in the positive control well was less than 20 and if the antigen specific wells were negative.

QuantIFERON-TB-GOLD In Tube

Briefly, a total of 3 ml of blood was drawn for each patient in three tubes of 1 ml each (nil control, positive control and *M. tuberculosis* specific antigens [ESAT-6, CFP-10 and TB7.7]). Samples were incubated with the stimulating antigens during 16–24 h at 37°C. Afterwards, plasma samples were harvested and the amount of IFN- γ released was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), according to the manufacturer's instructions. Raw optical densities were interpreted by using specific software provided by the manufacturer. The result obtained in the nil control was subtracted from the mitogen control and the antigen stimulated samples. The cut off value for a positive test was 0.35 IU/mL of IFN- γ in the sample after stimulation with the specific antigens, regardless of the result of the mitogen control. The result of the test was considered indeterminate if an antigen-stimulated sample was negative and if the value of the positive control was less than 0.5 IU/ml after subtraction of the value of the nil control.

Prolonged T cell stimulation test

The prolonged T cell stimulation test was performed using a protocol previously described and validated to our requirements [36]. The assay was performed with frozen PBMCs, that were thawed and resuspended in 10 ml of RPMI medium (Invitrogen, Auckland, N.Z.). Later, cells were washed and cultured in complete medium (90% RPMI and 10% FBS [PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria] supplemented with penicillin and streptomycin) in wells of 96-well round-bottomed microtiter plates at 37°C with 5% CO₂. For each patient we prepared three different cell cultures. In the first culture, cells were incubated in the absence of antigen (medium alone); in the second one stimulated with ESAT-6 (Panel A); and in the last one with CFP-10 (Panel B). The final volume of each culture was 0.5 mL. After 3 and 6 day incubation period, 0.25 mL of each culture supernatant was removed and replaced with fresh complete medium supplemented with recombinant human interleukin (rIL)-2 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) at a final concentration of 5 U/mL. On day 8, cells were washed one time and cultured again in complete medium without rIL-2. On day 9, 250,000 cells were transferred by well to an ELISPOT plate and stimulated with medium alone (negative control), phytohaemagglutinin (positive control), ESAT-6 (Panel A) and CFP-10 (Panel B) during 16–20 hours at 37°C with 5% CO₂. On day 10, ELISPOT assay was developed according to manufacturer's instructions.

Statistical analysis

Concordance between both tests was assessed using the Kappa coefficient. Kappa (κ) values below 0.40 indicate weak correlation, values of 0.41–0.60 indicate good agreement and values above 0.60 indicate strong agreement. The difference in means was detected using Student's *t*-tests. The difference between number of positives (percentage) among different groups was assessed using Pearson's Chi-square test. Risk factors for a positive test result were defined using an odds ratio (OR). To adjust for multiple variables we used a logistic regression model with IFN- γ tests and TST results as the outcomes. All variables included in the multivariate analysis were determined *a priori* based on an estimation of their significance during the univariate analysis and biological plausibility. Differences were considered significant when the *p* value was less than 0.05. All analyses were performed

using the SPSS statistical software for windows (SPSS version 15.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Results

A total of 147 HCWs agreed to take part in the study, and 129 of them (87.1%) were screened with TST at least once in the past. As shown in Table 1, the majority of the participants were women (76.9%) and the median age was 43.3 (range: 22–63 years). Only 23 of the HCWs (15.6%) had received BCG vaccination. The mean duration of years spent in the health care profession was 18.4 (range: 1–43 years), and the exposure was particularly high in 16 cases (10.9%).

95 HCWs (64.6%) had a previous positive TST and were not re-tested. The positive TST result was obtained in 9 cases (9.5%) in the last 5 years, in 10 cases (10.5%) in the last 5 to 9 years, in 14 cases (14.7%) in the last 10 to 14 years, in 59 cases (62.1%) more than 14 years ago, and in 3 cases (3.2) the date was not reported. Of the 52 HCWs with a previous negative TST or who were tested for the first time, 8 (15.4%) resulted TST positive, and 44 (84.6%) were TST negative.

When we excluded the individuals with previous positive TST, the number of positive results for T-SPOT.TB was 12/52 (23.1%); and for QFN-G-IT, 9/52 (17.3%) (Figure 1). The overall agreement between T-SPOT.TB and TST excluding the patient with indeterminate IFN- γ result was 92.1% (47/51) (κ :0.754; *se*:0.11) and between QFN-G-IT and TST it was 98% (50/51) (κ :0.929; *se*:0.07). The agreement between the T-SPOT.TB and the QFN-G-IT was 90.2% (46/51) (κ :0.702; *se*:0.12). Only 4 HCW were BCG-vaccinated in this subgroup (Table 2).

Among individuals with a previous positive TST, the number of positive results for T-SPOT.TB and QFN-G-IT was 45/95 (47.4%) and 34/95 (35.8%), respectively (Figure 1). Regarding BCG status the number of positive results for T-SPOT.TB in BCG-vaccinated individuals was 7/19 (36.8%) and in non BCG-vaccinated was 33/70 (47.1%). For QFN-G-IT, the number of positive results in BCG-vaccinated was 4/19 (21.1%) and in non BCG-vaccinated population it was 28/70 (40.01%) (Table 2).

In non BCG vaccinated HCWs with a previous positive TST, we evaluated, by both univariate and multivariate analysis (Table 3), the relationship between a positive IFN- γ tests and the risk factors for LTBI. In univariate analysis ($P=0.03$; OR: 3.0; 95% Confidence interval [CI]: 1.13–8.15), as well as, in multivariate analysis ($P=0.03$; OR: 3.67; 95%CI: 1.07–12.59), only the occupational degree exposure was significant when the outcome was a positive T-SPOT.TB result. For QFN-G-IT, the occupational degree exposure was important but not statistically significant (OR: 2.62; 95%CI: 0.81–8.42).

The diameter of TST induration was important in the univariate analysis in both IFN- γ tests, but not significant. The highest diameter of indurations had the greatest percentage of positive IFN- γ tests; however, only 29 of the 95 HCW with previous positive TST had the diameter of induration registered. On the other hand, the results showed no significant association between positive IFN- γ tests and years since the previous positive TST. Nevertheless, the number of responder T cells and the amount of IFN- γ released was higher in the HCWs with previous positive TST results performed in the last 5 years (data not shown).

Of the non BCG-vaccinated HCWs with a previous positive TST and a negative IFN- γ test, a prolonged T cell stimulation test was performed in 24 of them to detect remote infection. In 14 cases the test was not valid because there were not enough cells recovered after the thawing process. For the remaining 10 samples, in 8 cases, although the controls ran well, no response

Table 1. Participants characteristics (n = 147).

	Individuals without previous positive TST ¹ (n = 52)		Individuals with previous positive TST (n = 95)		Total (n = 147)	
	n	%	n	%	n	%
Gender						
Women	40	76.9	73	76.8	113	76.9
Men	12	23.1	22	23.2	34	23.1
Age						
18–29	7	13.5	1	1.1	8	5.5
30–39	29	55.7	14	14.8	43	29.3
40–49	13	25.0	38	40.0	51	34.6
>50	3	5.8	42	44.1	45	30.6
Years in the health care profession						
1–4	7	13.5	1	1.1	8	5.5
5–9	8	15.4	6	6.3	14	9.5
10–14	17	32.7	7	7.4	24	16.3
15–24	16	30.7	44	46.3	60	40.8
>24	4	7.7	37	38.9	41	27.9
BCG vaccination						
No	48	92.3	73	76.8	121	82.3
Yes	4	7.7	19	20.0	23	15.6
Unknown	0	0	3	3.2	3	2.0
Occupational TB² degree exposure						
Low	20	38.5	48	50.5	68	46.3
Medium	24	46.1	39	41.1	63	42.8
High	8	15.4	8	8.4	16	10.9
Job category						
HCW ³	51	98.1	83	87.4	134	91.2
No HCW	1	1.9	12	12.6	13	8.8
TST results						
Negative	44	84.6	0	0	44	29.9
Positive	8	15.4	95	100.0	103	71.1
Diameter induction TST						
<5 mm	44	84.6	0	0	44	29.9
5–9 mm	5	9.7	16	16.8	21	14.3
10–14 mm	1	1.9	10	10.5	11	7.5
>14 mm	2	3.8	4	4.2	6	4.1
Unknown	0	0	65	68.5	65	44.2
T-SPOT.TB						
Negative	39	75.0	49	51.6	88	59.9
Positive	12	23.1	45	47.3	57	38.8
Indeterminate	1	1.9	1	1.1	2	1.3
QFN Gold II⁴						
Negative	43	82.7	59	62.1	102	69.4
Positive	9	17.3	34	35.8	43	29.3
Indeterminate	0	0	2	2.1	2	1.3

¹Tuberculin skin test.²Tuberculosis.³Health care Worker.⁴QuantiferON-TB Gold in Tube.

doi:10.1371/journal.pone.0006686.t001

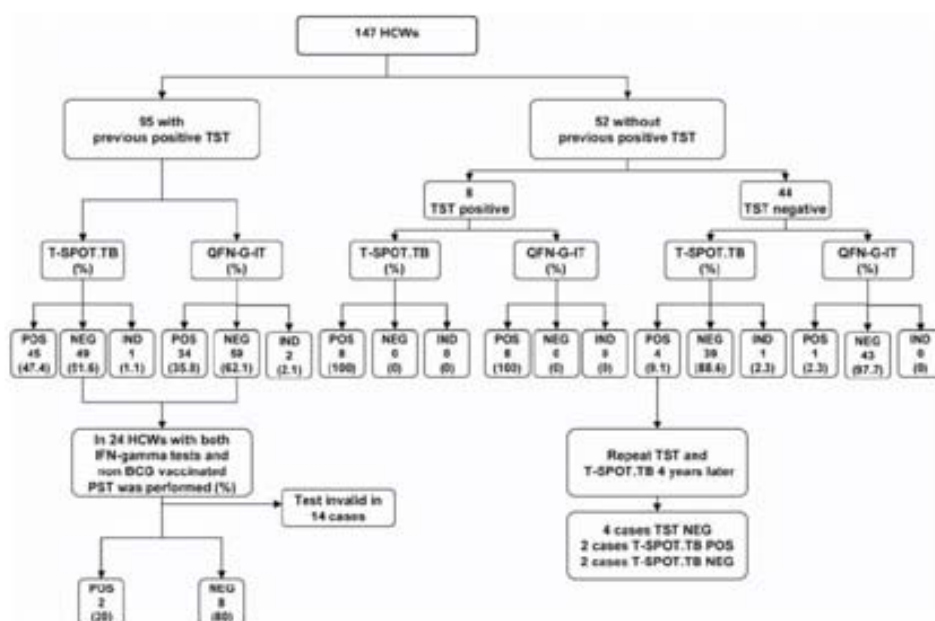


Figure 1. Study flow diagram summarizing study sequence and results. HCW: Health care worker; TST: Tuberculin skin test; QFN-G-IT: QuantiFERON-TB Gold in Tube; PST: Prolonged stimulation test; POS: Positive; NEG: Negative; IND: Indeterminate.
doi:10.1371/journal.pone.0006686.g001

Table 2. Agreement between the tuberculin skin test, T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold in Tube in the different group of patients (excluding indeterminate results).

	TST ¹ vs T-SPOT.TB			TST vs QFN-G-IT ²			T-SPOT.TB vs QFN-G-IT		
	Agreement (%)	Kappa	SE	Agreement (%)	Kappa	SE	Agreement (%)	Kappa	SE
All subjects (n = 143)	90/143 (62.9)	0.321	0.061	86/143 (60.1)	0.288	0.052	123/143 (86.0)	0.692	0.063
BCG vaccination (excluded)									
Non BCG vaccinated	76/117 (64.9)	0.349	0.07	74/117 (63.2)	0.345	0.06	101/117 (86.3)	0.701	0.068
BCG vaccinated	11/23 (47.8)	0.169	0.09	8/23 (34.7)	0.085	0.05	20/23 (86.9)	0.850	0.177
Subjects without previous positive TST result (n = 51)	47/51 (92.1)	0.754	0.11	50/51 (98.0)	0.929	0.07	46/51 (90.2)	0.752	0.123
BCG vaccination									
Non BCG vaccinated	43/47 (91.5)	0.749	0.116	46/47 (97.8)	0.928	0.07	41/47 (87.2)	0.695	0.125
BCG vaccinated	4/4 (100)	-	-	4/4 (100)	-	-	4/4 (100)	-	-
Subjects with previous positive TST result (n = 92)	43/92 (46.7)	-	-	34/92 (36.9)	-	-	77/92 (83.7)	0.668	0.077
BCG vaccination (excluded)									
Non BCG vaccinated	33/70 (47.1)	-	-	28/70 (40.0)	-	-	59/70 (84.2)	0.682	0.087
BCG vaccinated	7/19 (36.8)	-	-	4/19 (21.0)	-	-	16/19 (84.2)	0.627	0.183

SE: standard error.

¹Tuberculin skin test.

²QuantiFERON-TB Gold in Tube.

doi:10.1371/journal.pone.0006686.t002

Table 3. Association between tuberculosis risk factors and positive T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold In Tube results in non BCG vaccinated subjects with previous positive tuberculin skin test (n = 70) by means of univariate and multivariate analysis.

Risk factors	T-SPOT.TB		QFN-G-IT ^a		T-SPOT.TB		QFN-G-IT	
	Positive n (%)	OR (CI 95%) unadjusted	Positive n (%)	OR (CI 95%) unadjusted	OR (CI 95%) adjusted	OR (CI 95%) adjusted	OR (CI 95%) adjusted	OR (CI 95%) adjusted
Gender								
Women	24 (42.1)	1	21 (36.8)	1	1	1	1	1
Men	9 (69.2)	2.09 (0.85–11.27)	7 (33.8)	2.0 (0.59–6.75)	0.27 (0.06–1.18)	0.60 (0.16–2.23)		
Age years	-	1.03 (0.95–1.07)	-	1.03 (0.96–1.09)	1.08 (0.97–1.22)	1.09 (0.96–1.22)		
Occupational TB^b degree exposure								
Low	13 (34.2)	1	12 (31.8)	1	1	1	1	1
High	19 (61.3)	3.0 (1.13–8.15)	15 (48.4)	2.03 (0.76–5.42)	3.67 (1.07–12.59)	2.62 (0.81–8.42)		
Years since the previous positive TST ^c	-	1.02 (0.97–1.07)	-	0.99 (0.94–1.05)	1.03 (0.97–1.10)	0.98 (0.92–1.04)		
Years in health care profession	-	0.97 (0.92–1.04)	-	1.0 (0.95–1.07)	0.92 (0.82–1.02)	0.96 (0.86–1.06)		
Diameter of TST induration								
5–10 mm	4 (33.3)	1	4 (33.3)	1	-	-	-	-
>10 mm	5 (50.0)	2.0 (0.35–11.23)	5 (50.0)	2.0 (0.35–11.2)	-	-	-	-
Job category								
Non HCW ^d	5 (55.6)	1	3 (33.3)	1	1	1	1	1
HCW	28 (45.9)	0.67 (0.16–2.77)	25 (41.0)	1.38 (0.31–6.08)	0.67 (0.10–4.15)	0.51 (0.07–3.56)		

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.

^a Tuberculosis.^b Tuberculin skin test.^c Health care worker.^d QuantiFERON-TB Gold In Tube.

doi:10.1371/journal.pone.0006686.t003

against specific antigen stimulation was obtained after prolonged T cell assay, rendering a negative result. In 2 cases, response against both ESAT-6 and CFP-10 was detected in one case, and only against CFP-10 in the other case. Therefore, the results suggested that in the 20% of cases these individuals were infected in the past.

Concordance between both test results and association with known risk factors for LTBI were also analysed in all the population included in the study. TST was positive in 71.1% (103/147) (Figure 1). Table 4 shows the risk factors associated with a positive TST result. Univariate analysis showed a statistically significant association between positive TST, age and number of years in health care profession ($p = 0.001$). Interestingly, the non-HCWs showed a higher rate of TST and IFN- γ tests positivities than that shown by HCW. The most likely explanation is that non-HCWs were significantly older than HCWs ($P = 0.013$), with the mean and SD being 50.4 years (9.5) and 42.6 years (8.7), respectively. There was also association with previous BCG vaccination (OR: 2.37; 95%CI: 0.75–7.46) and gender (OR: 1.89; 95% CI: 0.72–4.55), but the associations were not statistically significant.

Positive T-SPOT.TB results were obtained in 38.8% of all studied HCW (57/147) in comparison with 29.3% for QFN-G-IT (43/147). T-SPOT.TB was indeterminate in 2 cases and QFN-G-IT was indeterminate in other 2 cases (Figure 1). Table 4 shows the risk factors associated with a positive IFN- γ tests result. On univariate analysis, age, gender and degree of occupational exposure were statistically significant for positive T-SPOT.TB results; in contrast, for QFN-G-IT, only the age was statistically significant. Gender and degree of occupational exposure were important factors but were not statistically significant (OR: 2.0; 95%CI: 0.91–4.63; and OR: 1.82; 95%CI: 0.38–3.80, respectively).

In the multivariate analysis, age showed significant association for positive TST (OR: 1.26; 95%CI: 1.05–12.20) and QFN-G-IT OR:

1.15; 95%CI: 1.05–1.25) and T-SPOT.TB (OR: 1.14; 95%CI: 1.05–1.24), but occupational TB degree showed significant association only for positive IFN- γ tests (OR: 4.59; 95%CI: 1.60–12.51; and OR: 2.72; 95%CI: 1.04–7.13, respectively).

Data on agreement between the TST and IFN- γ test results were available for 143 participants (not including the 4 indeterminate results) (Table 2). The highest number of positive IFN- γ tests was obtained in patients with positive TST over 10 mm, although the differences in the number of positive IFN- γ tests in patients with a TST between 5–9 and over 10 mm were not significant. Regarding the BCG-vaccination status, the overall agreement in the non-vaccinated population was higher than in the BCG-vaccinated population, but the κ values indicate weak agreement in both cases (Table 2). The difference in concordance between TST and QFN-G-IT in non BCG and BCG vaccinated HCWs was significant ($P = 0.021$); in contrast, between TST and T-SPOT.TB; and between both IFN- γ tests it was not significant ($P = 0.189$ and $P = 0.001$, respectively).

Discussion

Serial TST testing as part of a surveillance of HCWs may induce a booster phenomenon complicating the TST interpretation. A booster reaction may occur as a result of remote *M. tuberculosis* infection, infection with NTM or prior BCG vaccination [37,38]. In individuals who undergo serial TSTs, it is possible that, after a negative result in the initial TST, a positive result in the second year of testing may have been the result of a boosted reaction. Although the booster phenomenon is less frequent if the second test is administered more than 2 months after the first TST, it has been described after intervals of 1 year [35,39] and possibly longer [37].

Table 4. Association between tuberculosis risk factors and positive tuberculin skin test, T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold In Tube results by means of univariate analysis.

Risk factors	TST ¹			T-SPOT.TB			QFN-G-IT ²		
	Positive n(%)	OR (CI 95%)	P	Positive n (%)	OR (CI 95%)	P	Positive n (%)	OR (CI 95%)	P
Gender									
Women	74 (67.3)	1	NS	35 (31.8)	1	0.004	29 (26.4)	1	NS
Men	26 (78.8)	1.80 (0.72–4.55)		20 (60.6)	3.2 (1.47–7.37)		14 (42.4)	2.0 (0.91–4.63)	
Age years									
-	-	1.18(1.11–1.25)	0.0001	-	1.04(1.0–1.08)	0.03	-	1.04(0.99–1.08)	0.05
Occupational tuberculosis degree exposure									
Low	48 (70.6)	1	NS	20 (29.4)	1	0.04	16 (23.5)	1	NS
High	52 (69.3)	0.94 (0.46–1.93)		35 (46.7)	2.1 (1.05–4.19)		27 (36.0)	1.82 (0.88–3.80)	
Years in health care profession									
-	-	1.12(1.06–1.18)	0.0001	-	1.00(0.97–1.04)	NS	-	1.00(0.96–1.05)	NS
BCG vaccination									
No	78 (66.7)	1	NS	45 (38.5)	1	NS	37 (31.6)	1	NS
Yes	19 (82.6)	2.37 (0.75–7.46)		7 (30.4)	0.7 (0.26–1.83)		4 (17.4)	0.45 (0.14–1.43)	
Job category									
Non HCW ³	12 (92.3)	1	NS	7 (53.8)	1	NS	4 (30.8)	1	NS
HCW	88 (67.7)	0.17(0.02–1.38)		48 (36.9)	0.5 (0.16–1.58)		39 (30.0)	0.97 (0.28–3.32)	

NS, Non significant differences; OR, Odds ratio; CI, Confidence interval.

¹Tuberculin skin test.²QuantiFERON-TB Gold In Tube.³Health care worker.

doi:10.1371/journal.pone.0096686.t004

In this respect, IFN- γ tests seem to be a promising alternative to the TST for the diagnosis of LTBI in HCWs. The IFN- γ tests have potential advantages, beyond greater specificity. These include logistical convenience (only require one visit to the healthcare facility, the test result can be available within one day), more objective interpretation of the results, and the ability to perform serial testing without inducing the boosting phenomenon.

When considering HCWs without previous positive TST only, the prevalence of LTBI in this study by IFN- γ tests was higher (T-SPOT.TB: 23.1%, and QFN-G-IT: 17.3%) than by TST (15.4%) with an excellent level of agreement. In univariate analysis, age and number of years in health care profession were associated with an increased risk for a positive TST. In contrast, for positive IFN- γ tests associations were found with age and the degree of occupational exposure and were not related to previous BCG vaccination. These findings are consistent with previous studies showing that an increased degree of exposure [23,40], and age [27,41] were significant risk factors for positive QFN-G tests. Contrary to our results, several studies obtained more positive results by TST than by QFN-G tests, although in the majority of cases the results could be explained by the effect of prior BCG vaccination [23,24,26,27,41]. Barsegian et al [42] obtained a 1% of positive results by T-SPOT.TB in German radiologist HCWs, and a 34% and 27% of positive TST using ≥ 5 mm or ≥ 10 mm as a cut off, respectively. Authors found that the induration of the TST was significantly higher by foreign births ($P < 0.001$) (all HCWs studied came from areas with a high TB incidence) and previous TST ($P = 0.001$). Although BCG vaccination did not reach significance, the induration size in vaccinated HCWs increased threefold. In contact studies involving HCWs, TST also obtained a higher number of positive results than QFN-G, however this is attributed to the impact of the BCG vaccination [43,44]. It has been described that a positive QFN-G result was associated with higher exposure groups [45].

Interestingly, the excellent concordance between T-SPOT.TB and QFN-G-IT with TST (92.1% and 98%, respectively) in

patients without previous positive TST, falls dramatically to 46.7% and 36.9%, respectively when compared to those HCWs with previous positive TST. A proportion of negative IFN- γ test cases could be explained by the lack of specificity of TST, with some of the previous positive TST being false-positive results as a consequence of prior BCG vaccination or NTM infection [5]. Indeed, the agreement between TST and IFN- γ test results in non BCG vaccinated HCWs was higher than in BCG vaccinated individuals. Furthermore, we have to consider as potential explanation the fact that we cannot confirm the accuracy of the previous positive TST results performed in other institutions, because the tests were not done under study conditions, and maybe some of them were erroneously considered as positive (the millimetres of induration of the previous positive TST were not recorded). Another limitation is that we have not repeated the TST in the HCWs with a previous positive TST. Therefore, in these individuals we have not compared the results of the IFN- γ with the current TST result. In this respect we asked some HCWs about the possibility of repeating the TST and they all refuse. However, although the capacity to respond positively to tuberculin does not remain constant over the course of an individual's lifetime, and that it can weaken over time, it can never fully disappear. These specific facts could introduce a bias to the study adding false-positive TST results, and thereby increasing discordance.

However, another interesting hypothesis resides in the fact that TST is able to detect both remote and recent TB infection while IFN- γ tests only detect recent infection [20,46,47]. This is because after an overnight incubation only activated effector memory T cells that are present in the circulation while the antigen is not cleared have enough time to produce IFN- γ . In contrast, the longer intradermal stimulation of PPD might evoke central memory T cells. Consequently, the IFN- γ released by central memory T cells could be produced and detected by *in vitro* methods after a prolonged stimulation. Therefore, HCWs infected in the past would not respond to *M. tuberculosis* antigen

stimulation in a short-incubation period, but might be reactive after a prolonged incubation period [28,30,36,46,48]. Leyten et al [46] described that among TST positive patients with a history of exposure to *M. tuberculosis*, a 6-day lymphocyte stimulation test was more frequently positive (92% of cases) than the T-SPOT.TB (46%) and QFN-G-IT (33%) with the usual overnight stimulation. In our experience, the 10-day stimulation assay in non-BCG vaccinated HCWs with a previous positive TST and negative IFN- γ tests was positive in the 20% (2/10) of cases, suggesting that these patients were infected with *M. tuberculosis* in some point in the past. Pollock et al [28] reported 19% (7/36) of positive results after an extended stimulation assay in TST-positive HCWs with a negative QFN-G and T-SPOT.TB result. Ferrand RA [48] reported that the 6-day T cell responses to ESAT 6 were greater than responses obtained by *ex vivo* short-stimulation ELISpot. Recently, Schuck et al [49] exploring new antigens to be candidate biomarkers of LTBI, detected that, in contrast to the short-term single stimulation assay, latency-associated antigens induced IFN- γ expression in memory T cells from the majority of LTBI in the long-term re-stimulation assay.

Although, the hypothesis that short-incubation mainly detects recent or ongoing infection by *M. tuberculosis*, while prolonged-incubation tests seem to be more sensitive for the diagnosis of LTBI has not been totally demonstrated, the published results and our own results make the theory plausible. Indeed, there are findings in accordance with this line of thought from a study of hepatitis C virus showing that short-term ELISPOT responses were not influenced by depletion of memory cells, while the depletion of these memory cells did decrease the antigen-specific responses after prolonged culture [50].

Given that the risk of developing active TB is higher in the first 2 years after infection, the detection of recent TB infection by means of IFN- γ tests in HCWs (mainly immunocompetent) seems to be very useful for targeting the high risk population that really need LTBI.

In our experience, we have detected 5 HCWs with a positive result by IFN- γ test (4 by T-SPOT.TB, and 1 by QFN-G-IT) and a negative TST. These results could be considered as a false-positive IFN- γ result, or as a true LTBI not detected by TST. Indeed, this kind of discrepancy has been previously obtained by other authors. Nienhaus et al [27] in a study that comprised 261 HCWs with exposure to *M. tuberculosis*, 40% of positive QFN-G-IT had negative TST; and Herrmann et al [43], in a contact study involving HCWs, described that, in 2 of 19 cases QFN-G-IT was positive and TST negative. In our study, the patients with negative TSTs and positive IFN- γ tests showed no sign of active TB and were allocated to a 6-month clinical follow-up, without medical therapy. We have continued monitoring the 4 cases with negative TST and positive T-SPOT.TB (the HCW with a negative TST and positive QFN-G-IT stopped working at our institution), and today, 4 years later, all remain healthy, their TST continue to be negative, the T-SPOT.TB is positive in 2 cases, but revert to negative in the other 2 cases. Reversion of QFN-G-IT results [25] has been previously described in a follow-up cohort study of Indian HCWs, although the authors explained that these reversions were related to borderline positive results of QFN-G-IT at the baseline determination. In our study, the two reversions are not associated with a previous borderline T-SPOT.TB result. In one case, the initial response to ESAT-6 and CFP-10 antigens was 4 and 14 SFCs/250,000 cells, respectively, and in the second determination no response was detected. In the other case, the initial response to ESAT 6

antigen was 38 SFCs/250,000 cells, and against the CFP10 antigen was 35. In the second determination after 4 years the no response against the ESAT 6 antigen stimulation was produced, and against CFP-10 antigen only 4 SFCs/250,000 was detected. In addition, spontaneous clearance of TB infection cannot be rejected [51].

The use of IFN- γ tests for serial follow-up of HCWs in order to detect recent infection and avoid the booster effect seems to be an alternative to TST. However, some factors should be taken into consideration: Firstly, it has also been reported that levels of IFN- γ measured by QFN-G-IT remain persistently elevated after treatment for LTBI among HCWs in India [52]. Secondly, Choi et al [53] have described in HCWs QFN-G-IT conversion 2-4 weeks after performing a TST test in positive TST population, but not in the negative ones. Recently, van Zyl-Smit et al [54] have also reported some IFN- γ tests result conversions on day 7 after TST administration. However, they stated that when using a two-step screening strategy it appears safe to develop IFN- γ tests within 3 days of performing the TST. Richeldi et al [55] did not obtain conversion after performing serial TST in negative TST individuals either. Nevertheless, the HCWs who need serial testing will be those with previous negative TST. For serial testing of negative TST HCWs the IFN- γ will be appropriate [25,53], although further investigation is required.

The main limitation of our study is that we have included a small number of HCWs that allowed the detection of a limited number of significant associations between some risk factors and IFN- γ positivity, especially in patients with a previous positive TST. Nevertheless, despite this limitation, the results obtained are sufficiently consistent to draw conclusions. Our paper not only corroborates the previously published data confirming the use of QFN-G-IT as an *in situ* test for detecting LTBI in HCWs, but, additionally, we provide new information regarding the use of the T-SPOT.TB and its agreement with the QFN-G-IT and TST highlighting its capacity to detect remote *vs* recent infection.

In summary, both IFN- γ tests showed a similar number of positive results, the concordance between the tests was excellent. In addition, none of the tests were affected by prior BCG vaccination. The decision to select T-SPOT.TB or QFN-G-IT in HCW population will depend essentially on the resources available. The *in situ* tests required an expert laboratory with trained personnel. The results indicate that the IFN- γ tests are a useful tool for detecting recent infection in HCWs population. The use of IFN- γ tests in the follow-up of negative TST HCWs requires further studies which analyze the meaning of the conversions and reversions results.

Acknowledgments

QuantiferON-TB Gold & tube kits were provided in part by Inverness Medical Iberica SAU, the distributor of Celltest in Spain; and T-SPOT-TB was provided in part by Oxford Immunotec by means of a Material Transfer Agreement.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: IC IL ME JRM VA JD. Performed the experiments: IC IL ME JRM DR CP IGO AL. Analyzed the data: IC IL ME JRM DR CP IGO AL VA JD. Contributed reagents/materials/analysis tools: IC IL ME JRM CP IGO AL VA JD. Wrote the paper: IC IL JD.

References

- Cook S, Maw KL, Mansell SS, Fujiwara PI, Frieden TK (2003) Prevalence of tuberculin skin test positivity and conversions among healthcare workers in New York City during 1994 to 2001. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 807-813.
- Jensen PA, Lambert LA, Lederman MF, Kidson R (2005) Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 54: 1-141.

3. Vidal R, Cayli J, Gallardo J, Lobo A, Martin C, et al. (2002) [SEPAR guidelines. Guidelines for tuberculosis prevention]. *Arch Bronconeumol* 38: 441-451.
4. Jaeger RM, Nahid F, Hopewell PC (2002) Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 347: 1860-1866.
5. Hurler RE, Schain MF, Basu JB Jr (1993) The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 17: 968-975.
6. Anderson P, Mark ME, Pollock JM, Doherty TM (2000) Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 356: 1099-1104.
7. Brock I, Widdings K, Leyten EM, Arend SM, Raven P, et al. (2004) Specific T-cell epitopes for immunosay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 42: 2379-2387.
8. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP (2006) Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 61: 616-620.
9. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latore I, Mlla C, et al. (2008) Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 15: 168-171.
10. Ewer K, Derks J, Alvarez I, Bryant G, Waller S, et al. (2003) Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 361: 1168-1173.
11. Ferrata G, Lodi M, D'Amico R, Roveri P, Piro R, et al. (2006) Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* a prospective study. *Lancet* 367: 1328-1334.
12. Golani D, Stefanica C, Butera G, Amicosante M, Erati M, et al. (2008) Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study. *PLoS ONE* 3: e3417.
13. Lahani A, Nagayakar P, Ubbada Z, Pathan AA, Wilkinson KA, et al. (2001) Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggest a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 183: 469-477.
14. Lahani A, Pathan AA, Darkan H, Wilkinson KA, Whelan A, et al. (2001) Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 357: 2017-2021.
15. Dominguez J, Latore I, Abet N, Mairo I, De Souza-Galvao M, et al. (2009) Interferon-gamma-release assays to diagnose TB infection in immunocompromised individual. *Expert Rev Respir Med* 3: 309-327.
16. Kern P, Mark ME, Anderson AB, Lundgren B, Lundgren JD, et al. (2005) Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 12: 491-496.
17. Dominguez J, De Souza-Galvao M, Ruiz-Manzano J, Latore I, Prat C, et al. (2009) T-cell responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in active tuberculosis patients at the beginning, during, and after antituberculous treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 63: 43-51.
18. Richeldi L, Ewer K, Lodi M, Hansell DM, Roveri P, et al. (2004) Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 140: 709-713.
19. Soyad A, Millington KA, Bakir M, Dosoglu D, Adan Y, et al. (2005) Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 366: 1443-1451.
20. Diel R, Lodenkemper R, Meyers-Walter K, Niemann S, Niemann A (2008) Predictive value of a whole-blood IFN-gamma assay for the development of active TB disease. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1164-1170.
21. Bakir M, Millington KA, Soyad A, Derks J, Eder S, et al. (2006) Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med* 145: 773-787.
22. Hei PC, Jackson-Sillah D, Fox A, Brookes RH, de Jong BC, et al. (2008) Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOD and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS ONE* 3: e31379.
23. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalavati S, et al. (2005) *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 293: 2746-2755.
24. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Roste LJ, et al. (2006) Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27: 442-448.
25. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, et al. (2006) Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 349-355.
26. Schrag B, Anderson AB, Larsen HK, Widdings K, Anderson P, et al. (2007) Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by *M. tuberculosis* specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 39: 554-559.
27. Niemann A, Schablon A, Rade CL, Siano B, Diel R (2008) Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 81: 295-300.
28. Pollock NK, Campos-Neto A, Kashino S, Napolitano D, Behar SM, et al. (2008) Discordant QuantiFERON-TB Gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: a problem or solution? *Infect Control Hosp Epidemiol* 29: 878-886.
29. Pathan AA, Wilkinson KA, Klemmerman P, McShane H, Davidson RN, et al. (2001) Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 167: 5217-5225.
30. Dheda K, Poonan A, Pai M, Miller RF, Lesley K, et al. (2007) Interpretation of *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific IFN-gamma release assays (T-SPOT.TB) and factors that may modulate test results. *J Infect* 55: 169-173.
31. Kaech S, Wherry E, Ahmed R (2002) Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2: 251.
32. Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Catalunya. 2006 annual report. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.
33. Frasca P (2005) Prevention of tuberculosis in care settings. *Rev Mal Respir* 22: 431-447.
34. Ruiz-Manzano J, Blanguez R, Calpe JL, Camarero JA, Cayli J, et al. (2008) SEPAR Guidelines. Diagnostic and treatment of tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 44: 551-566.
35. Basu JA Jr, Serio RA (1981) The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 123: 394-396.
36. Golani D, Butera O, Binazzi F, Casati R, Girardi E, et al. (2006) Region of difference 1 antigen-specific CD4+ memory T cells correlate with a favorable outcome of tuberculosis. *J Infect Dis* 194: 984-992.
37. Menzies R, Viswanjee R, Rocher I, St Germain Y (1994) The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 120: 190-198.
38. Richbath NM, Nelson KE, Batr MD, Hackbart D, Heitersreich JG (1978) Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 120: 59-65.
39. Thompson NJ, Glasroth JL, Swiler DE Jr, Faer LS (1979) The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 119: 587-597.
40. Drobniewski F, Balabanova Y, Zakamova E, Nikolayevskiy V, Fedorin I (2007) Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. *PLoS Medicine* 4: e155.
41. Merikallala V, Kempfer R, Shields KI, Leonard MK, Tuorteva T, et al. (2008) Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis* 12: 515-519.
42. Banerjee V, Mathias KD, Wrighton-Smith P, Grosse-Wilde H, Lindemann M (2008) Prevalence of latent tuberculosis infection in German radiologists. *J Hosp Infect* 69: 40-56.
43. Herrmann JL, Simonony N, Bergeron A, Ducoux-Aldophe N, Puchet R, et al. (2008) IFN-gamma and antibody responses among French nurses during a tuberculosis contact tracing investigation. *Pathol Biol (Paris)* 56: 1016/1016. <http://jpathol.2008.02.010>.
44. Lee SS, Liu Y, Huang T, Chen Y, Tsai H, et al. (2008) Comparison of the interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis* 40: 373-380.
45. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Fukuda M, et al. (2008) Usefulness of the QuantiFERON TB-2G test for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 47: 237-243.
46. Leyten EM, Arend SM, Piro R, Cobelens FG, Otenshoff TH, et al. (2007) Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol* 14: 880-885.
47. Niemann A, Schablon A, Diel R (2008) Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection: analysis of discordant results, when compared to tuberculin skin test. *PLoS ONE* 3: e2665.
48. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A, Dockrell HM (2005) Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 9: 1034-1039.
49. Schack SD, Mueller H, Kanitz F, Neher A, Hoffmann H, et al. (2009) Identification of T-cell antigen specific for latent mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS ONE* 4: e5590.
50. Golkin AJ, Thomas HC, Openshaw PJ (2002) Evolution of epitope-specific memory CD4 (+) T cells after clearance of hepatitis C virus. *J Immunol* 168: 2210-2214.
51. Ewer K, Millington KA, Derks J, Alvarez I, Bryant G, et al. (2006) Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 831-839.
52. Pai M, Joshi S, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, et al. (2006) Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol* 1: 7.
53. Choi JC, Shin JY, Kim JY, Park JW, Choi BW, et al. (2008) The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination on whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest* 133: 1415-1420.
54. van Zyl-Smit RN, Pai M, Preprah K, Meklan R, Kieck J, et al. (2009) Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 49-58.
55. Richeldi L, Ewer K, Lodi M, Roveri P, Falbi LM, et al. (2006) Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOD results. *Thorax* 61: 180.