



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



**Universitat Autònoma de Barcelona**

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA, I MEDICINA  
PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

Programa de Doctorat: Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

# CARACTERITZACIÓ, PREVENCIÓ I CONTROL DE LA TUBERCULOSI EN POBLACIONS VULNERABLES A CATALUNYA

Sílvia Brugueras Torrella

Directors: Joan Pau Millet i Cristina Rius

Tutor: Miquel Porta

Tesi Doctoral

Barcelona, 2022





**Universitat Autònoma de Barcelona**

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA, I  
MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

Programa de Doctorat: Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

# CARACTERITZACIÓ, PREVENCIÓ I CONTROL DE LA TUBERCULOSI EN POBLACIONS VULNERABLES A CATALUNYA

Sílvia Brugueras Torrella

Directors: Joan Pau Millet i Cristina Rius

Tutor: Miquel Porta

Tesi Doctoral

Barcelona, 2022



A la meva família



Primer de tot voldria agrair de tot cor al meu director Joan Pau Millet tot l'esforç, empenya i energia que ha posat en la direcció de la tesi. He de dir molt sincerament que sense ell això no hauria estat possible. La seva passió per la Salut pública i l'epidemiologia, però sobretot per la tuberculosi han guiat aquest projecte en tot moment. Moltes gràcies per tot Joan Pau, pels ànims, pels consells i per tota la feina que hem fet plegats. Ets un crack i millor persona!

També voldria agrair el suport i l'acompanyament que he rebut en tot moment per part de la meva directora Cristina Rius. Gràcies per l'ajuda que m'has donat en tot moment, per la teva expertesa i saviesa i per la teva gran capacitat d'organització i gestió. Moltes gràcies per ser-hi i per fer-ho possible!

Moltes gràcies també Àngels Orcau per ensenyar-m'ho tot de la tuberculosi a Barcelona, per ser la meva gran mestra i la meva "mami" de l'ASPB. Gràcies a tu vaig iniciar-me al món de l'epidemiologia i de la tuberculosi, em vas acompanyar en tot el procés d'aprenentatge i encara segueixes fent-ho a dia d'avui. He tingut moltíssima sort de tenir-te al costat al llarg de la realització d'aquesta tesi i t'estic profundament agraïda.

Gràcies també Joan A. Caylà pel teu suport i ajuda en tot moment. La teva experiència i expertesa al Programa de Prevenció i Control de TB de Barcelona ha estat un exemple per mi.

Moltíssimes gràcies Anna de Andrés per ser-hi sempre, des del primer dia i creure en mi. Moltíssimes gràcies també Anna Hernández, Alba Artigas, Lluïsa Forns, Eva Masdeu, Pere Simón, Míriam Ros i a la resta de l'equip d'epidemiologia per la gran ajuda que m'heu donat en tot moment, per tot el que he après de vosaltres i per l'afecte que m'heu demostrat des del primer dia. Ha estat un plaer poder treballar amb totes vosaltres.

Gràcies també a altres persones que heu passat pel servei d'Epidemiologia: Constanza, Arantxa, Llanos... i que sempre m'heu demostrat el vostre suport i m'heu animat a seguir endavant.

Voldria agrair especialment a la meva actual Cap de Servei, la Maria José López, tot el que ha fet per mi des del dia que vaig entrar a treballar al SAMI. Primer de tot, moltes gràcies per ensenyar-me tot el que sap, que és moltíssim, en temes d'avaluació, però sobretot moltíssimes gràcies per la teva paciència i la teva comprensió. Sense el teu suport no hauria arribat a acabar la tesi. Gràcies per posar-m'ho tant fàcil.



Gràcies a tot l'equip del SAMI per ser uns companys de feina fantàstics, per acompanyar-me dia a dia en alts i baixos de la tesi i de la vida. Estic molt contenta de formar part d'aquest equip, que és una petita família.

M'agradaria també agrair l'ajuda que he rebut per part de totes les persones que d'una manera o d'una altra han participat en l'elaboració d'aquesta tesi doctoral.

Moltes gràcies als meus amics i amigues, a tota la colla, perquè des de fora ells han viscut tots aquests anys de lluita i treball, d'alegries i frustracions i m'han sabut fer costat i acompanyar. Gràcies per tots els moments que hem viscut i seguim vivint junts, perquè això és el que realment dona forces per tirar endavant, per assolir projectes, per lluitar i per estar preparats per perdre i guanyar batalles. La vostra energia és imparable i l'he rebuda en tot moment.

Anabel, Glòria, moltes gràcies per ser-hi i per escoltar-me i animar-me cada vegada que ho he necessitat. Heu viscut la tesi des del primer dia, compartint pis, aventures, històries de tot tipus i recentment, compartint una experiència tant bèstia, intensa i bonica com la maternitat. Gràcies pel vostre suport.

Farmacèutiques i farmacèutics, gràcies per seguir fent pinya després de tants anys. Moltíssimes gràcies per demostrar-me sempre el vostre suport, pels vostres ànims i per la vostra energia positiva.

Papi, mami, Jan, vosaltres hi heu sigut sempre de manera incondicional. No em cansaré mai d'agrair-vos tot el m'heu donat i tot el que heu fet per mi. Sempre heu confiat en mi i m'heu recolzat en totes les decisions que he pres, sempre m'heu escoltat i m'heu demostrat el vostre immens afecte. Al llarg d'aquesta tesi no heu fallat mai a l'hora d'animar-me, donar-me energia i ànims i demostrar-me que creieu en mi. Gràcies, sou la millor família que podria tenir.

Moltes gràcies també a la resta de la meva família i de la família del Joan, per creure des del primer moment que me'n sortiria, per animar-me i per ser-hi sempre que us he necessitat.

Joan, moltes gràcies per tot. Has estat i ets el meu gran suport. Sé que no ha estat un camí fàcil, de fet al llarg d'aquests últims anys ens han passat més coses que mai: hem anat a viure junts, hem tingut el nostre fill Pep, ens hem casat i estem esperant el nostre segon fill. I tot i així, tu sempre m'has animat a seguir amb la tesi, a lluitar pel que vull i a no rendir-me. Moltes gràcies per ajudar-me a aixecar una vegada rere l'altra, per acompanyar-me i fer-me costat dia rere dia. Gràcies al teu suport he pogut acabar aquesta tesi. I,

sobretot, moltes gràcies per fer que aquest camí hagi estat molt més fàcil al teu costat, per fer-me riure cada dia, per emocionar-me i per fer que cada dia sigui especial.

Finalment, moltes gràcies Pep, per posar-m'ho tant fàcil i per ensenyar-me tantes coses de la vida que ja no recordava.



## ÍNDEX

1. ACRÒNIMS.....	13
2. RESUM/RESUMEN/ABSTRACT.....	15
3. INTRODUCCIÓ.....	37
3.1 PRESENTACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI.....	38
3.2 INTRODUCCIÓ TEMÀTICA.....	39
3.2.1 BREU HISTÒRIA DE LA TUBERCULOSI.....	39
3.2.2 MICROBIOLOGIA, TRANSMISSIÓ I FISIOPATOLOGIA....	40
3.2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	44
3.2.3.1 INCIDÈNCIA I MORTALITAT AL MÓN.....	44
3.2.3.2 INCIDÈNCIA I MORTALITAT A ESPANYA.....	48
3.2.3.3 INCIDÈNCIA I MORTALITAT A CATALUNYA I BARCELONA.....	48
3.2.3.4 PROGRAMA DE PREVENCIÓ I CONTROL DE LA TUBERCULOSI DE BARCELONA.....	54
3.2.4 FACTORS DE RISC I DETERMINANTS SOCIALS.....	55
3.2.5 LA TUBERCULOSI EN POBLACIONS VULNERABLES.....	61
3.2.5.1 LA TUBERCULOSI EN CONTACTES DE PERSONES AMB TUBERCULOSI PULMONAR.....	61
3.2.5.2 LA TUBERCULOSI RECURRENT.....	64
3.2.5.3 LA TUBERCULOSI EN INFANTS.....	65
3.2.5.4 LA TUBERCULOSI EN PERSONES IMMIGRANTS.....	67
3.2.5.5 LA TUBERCULOSI EN PERSONES SENSE LLAR.....	69
3.3 JUSTIFICACIÓ DE LA TEMÀTICA DE LA TESI.....	72
4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	79
4.1 HIPÒTESIS.....	80
4.2 OBJECTIUS.....	81
5. METODOLOGIA I RESULTATS.....	82
6. DISCUSSIÓ.....	163
6.1 LA TUBERCULOSI EN CONTACTES DE PERSONES AMB TUBERCULOSI PULMONAR (ARTICLE 1).....	164

6.2 LA TUBERCULOSI RECURRENT (ARTICLE 2).....	165
6.3 LA TUBERCULOSI EN INFANTS (ARTICLE 3).....	167
6.4 LA TUBERCULOSI EN PERSONES IMMIGRANTS (ARTICLES 4 I 5).....	168
6.5 LA TUBERCULOSI EN PERSONES SENSE LLAR (ARTICLE 6).....	171
6.6 DISCUSSIÓ GLOBAL.....	173
6.7 LIMITACIONS I FORTALESES.....	176
7. CONCLUSIONS.....	179
8. RECOMANACIONS.....	183
9. REFERÈNCIES.....	187

# 1. ACRÒNIMS

## 1. ACRÒNIMS

BCG	Bacillus de Calmette Guerin
CAS	Centre d'Atenció i Seguiment a les drogodependències
CCAA	Comunitats autònomes
CSU	Cobertura sanitària universal
DI	Densitat d'incidència
ECC	Estudi convencional de contactes
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ETODA	Equip de tractament directament observat ambulatori
HR	<i>Hazard ratio</i>
IA	Incidència acumulada
IC	Interval de confiança
IGRA	Interferon-Gamma Release Assays
ITL	Infecció tuberculosa latent
MDR	Multidrogo resistent
MT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organització Mundial de la Salut
ONU	Organització de les Nacions Unides
OR	<i>Odds ratio</i>
PPCTB	Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi de Barcelona
PPD	Derivat proteic purificat
PT	Prova de la tuberculina
SDF	Sense domicili fix
TB	Tuberculosi
TBP	Tuberculosi pulmonar
TDO	Tractament directament observat
TI	Taxa d'incidència
TITL	Tractament de la infecció tuberculosa latent
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
UC	Unitat clínica
UCTB	Unitat clínica de tuberculosi
VIH	Virus de la immunodeficiència humana
WGS	Seqüenciació genòmica completa
XDR	Extremadament resistent

## **2. RESUM/RESUMEN/ABSTRACT**



## **2. RESUM/RESUMEN/ABSTRACT**

### **RESUM**

#### **TÍTOL**

CARACTERITZACIÓ, PREVENCIÓ I CONTROL DE LA TUBERCULOSI EN POBLACIONS VULNERABLES A CATALUNYA

#### **ANTECEDENTS**

La tuberculosi (TB) és una malaltia infecciosa transmissible per via aèria, curable i prevenible que segueix sent un problema de salut pública de primer ordre a nivell mundial. Tant a Catalunya com a Barcelona, tot i que les incidències de TB es mantenen amb lleugera i insuficient tendència a la baixa, cada vegada augmenta més la complexitat dels casos. Això en gran part és degut a que la TB en zones de mitjana i baixa incidència, afecta de manera desproporcionada a poblacions vulnerables com persones immigrants de països de baixa renda i alta endèmia de TB, persones en risc d'exclusió social o de marginalitat com les persones sense llar, o a persones amb problemes d'addiccions o amb barreres lingüístiques o culturals. Altres grups de població vulnerables són les persones grans i els infants. També tenen un major risc de desenvolupar la TB aquelles persones que han estat contacte d'una persona amb TB pulmonar i s'han infectat o aquelles que ja han tingut un episodi de TB anteriorment. Tots aquests col·lectius presenten un major risc de desenvolupar TB que la resta de la població i, per tant, requereixen una atenció especial i d'unes accions enfocades a la prevenció de malaltia i reforçar les mesures de control. A més, moltes de les poblacions vulnerables, degut a alguns dels factors de risc mencionats o a altres condicions econòmiques, socials o culturals, tenen problemes d'adherència al tractament, presenten complicacions de manera més freqüent i tenen una pitjor resposta i resultat del tractament. Considerem que és primordial centrar els esforços en estudiar la TB en aquestes poblacions i identificar actuacions, estratègies i polítiques efectives per la reducció de la TB en aquests col·lectius, i conseqüentment, en la població general. L'objectiu d'aquesta tesi és conèixer les característiques, la incidència i l'evolució de la TB en algunes de les poblacions vulnerables més rellevants i les millors estratègies per a la seva prevenció i control en una àrea en transició cap a una baixa incidència com Catalunya i Barcelona.

## METODOLOGIA

Degut a les diferències en les metodologies utilitzades als articles inclosos a la tesi, es presenta un quadre resum:

	<b>Disseny i població</b>	<b>Àmbit</b>	<b>Anàlisi estadística</b>
<b>Article 1</b>	Estudi poblacional de cohorts retrospectiu dels contactes amb infecció tuberculosa latent (ITL) de pacients amb TB pulmonar que van iniciar tractament entre el 2008 i el 2014. Es van seguir fins al 2016.	Barcelona	Anàlisi descriptiva dels casos. Càlcul dels <i>odds ratio</i> (OR) per comparar els casos que van completar el tractament amb els que no mitjançant una anàlisi de regressió logística multivariada. Càlcul de la incidència acumulada (IA) de TB mitjançant corbes de Kaplan-Meier, comparant les corbes mitjançant el test de Log-rank. Càlcul de la densitat d'incidència (DI). Càlcul dels <i>hazard ratio</i> (HR) per al risc de TB per anàlisi multivariada a partir de Models de Cox de riscos proporcionals.
<b>Article 2</b>	Estudi poblacional de cohorts retrospectiu dels casos ingressats a Serveis Clínics que van iniciar tractament entre els anys 2000 i 2016. Es van seguir fins a l'octubre del 2017.	Catalunya (Serveis Clínics)	Anàlisi descriptiva dels casos. Càlcul de la IA de recurrència mitjançant corbes de Kaplan-Meier, comparant les corbes mitjançant el test de Log-rank. Càlcul de la DI. Càlcul dels HR per al risc de recurrència per anàlisi multivariada a partir de Models de Cox de riscos proporcionals.
<b>Article 3</b>	Estudi observacional descriptiu	Catalunya (Xarxa)	Anàlisi descriptiva dels casos. Determinació

	transversal retrospectiu dels casos de TB diagnosticats en nens menors de 2 anys entre l'1 de gener del 2005 i el 31 de desembre del 2013. Es van seguir fins al desembre del 2015.	d'Hospitals Públics de Catalunya)	dels factors associats a les complicacions a llarg termini de la TB calculant els OR mitjançant una anàlisi de regressió logística multivariada.
<b>Article 4</b>	Estudi observacional descriptiu transversal dels casos diagnosticats de TB des de l'1 de setembre del 2013 fins a l'1 de setembre del 2016. Es van seguir fins a l'abril del 2018.	Unitat Clínica de TB (UCTB) de l'Hospital del Mar de Barcelona	Anàlisi descriptiva dels casos. Comparació entre persones amb TB autòctones i immigrants mitjançant una anàlisi bivariada utilitzant el test chi-quadrat.
<b>Article 5</b>	Estudi poblacional de cohorts retrospectiu de totes les persones immigrants indocumentades ateses als centres d'atenció primària de Catalunya des del desembre del 2010 fins al desembre del 2013.	Catalunya (Centres d'atenció primària de Catalunya)	Anàlisi descriptiva de les dades. Càlcul de la prevalença de malalties cròniques, ús de tabac i consum de risc d'alcohol. Càlcul dels OR per comparar els casos potencialment exclosos i els no exclosos de la cobertura sanitària pública mitjançant una anàlisi de regressió logística condicional. Càlcul de la incidència de malalties transmissibles. Càlcul dels HR per al risc de cada malaltia infecciosa per anàlisi

			multivariada a partir de Models de Cox de riscos proporcionals.
<b>Article 6</b>	Estudi observacional descriptiu transversal de base poblacional dels casos de TB majors de 18 anys notificats al Programa de Prevenció i Control de la TB de Barcelona entre el 1997 i el 2017.	Barcelona	Anàlisi descriptiva de les dades. Càlcul dels OR per comparar els pacients que complien els criteris de “sense llar” amb la resta de pacients del període mitjançant una anàlisi de regressió logística multivariada.

## RESULTATS

A l'estudi 1, on s'estudiaven 3097 contactes propers de 565 casos de TB pulmonar, la incidència de TB entre els contactes amb ITL va ser de 290,1 casos per 100.000 persones-any, la qual és 17 vegades superior a la incidència global a Barcelona l'any 2016 (16,2 casos per 100.000 persones-any). El risc de desenvolupar TB després de dos i cinc anys de la infecció va ser del 0,7% (IC: 0,3-1,6) i de l'1,8% (IC: 1,1-3,1), respectivament. El grup de contactes amb un major risc de desenvolupar la malaltia van ser aquells contactes amb prescripció de tractament de la ITL (TITL) però que no el van completar. Aquests tenien un risc de desenvolupar la TB 10 vegades més alt comparat amb aquells que completaven el tractament. El risc era del 5% als 2 anys i del 11,2% als 5 anys i, en canvi, en els contactes sense prescripció del tractament i en els que el van finalitzar, el risc estava al voltant de l'1%. No completar el TITL va ser un factor de risc per a desenvolupar la TB (HR 9,4, IC: 2,9-30,8).

Els resultats de l'estudi 2 indiquen que la incidència de recurrències entre els 839 pacients tractats i seguits a un centre de referència de TB per a persones vulnerables a Catalunya va ser de 0,49 per 100 persones-any, la qual és entre 17 i 36 vegades major que la incidència de TB en la població general de Catalunya durant el mateix període de temps. La probabilitat de recurrència augmenta amb els anys, observant una probabilitat de 0,63% a l'any de seguiment, de 1,35% als 2 anys i de 3,69% als 5 anys. L'anàlisi multivariat mostra que els factors predictius de recurrència eren l'edat superior a 34 anys (HR 3,90; IC: 1,06-14,34 entre 35 i 45 anys i HR 3,88; IC: 1,02-14,80 en majors

de 45 anys) i la resistència a almenys un fàrmac antituberculós (HR 2,91; IC:1,11–7,65).

A l'estudi 3 es van incloure 134 pacients amb TB menors de 2 anys. La TB pulmonar es va diagnosticar en el 94% dels infants i un 62,7% dels infants amb TB van presentar manifestacions clíniques. Es van produir complicacions associades a la TB en el 18,7% dels casos, i aquestes van ser molt més freqüents en aquells casos amb TB meníngia (78,6%). Entre els casos amb TB pulmonar la complicació més freqüent va ser el col·lapse lobar i entre els casos amb TB meníngia va ser el col·lapse lobar i el deteriorament mental o retard psicomotor. A nivell multivariat, la taquipnea (OR 4,24; IC: 1,17–15,35), la TB meníngia (OR 52,21; IC: 10,05–271,2) i les formes mixtes/extrapulmonars (OR 11,3; IC: 2,85–45,1) es van associar amb el desenvolupament de complicacions associades a la TB.

A l'estudi 4 es van incloure 172 pacients amb TB diagnosticats a la unitat clínica de TB de l'Hospital del Mar de Barcelona, el 62,2% dels quals eren nascuts a l'estranger. Els incidents i amenaces més freqüents durant el tractament de la TB van ser complicacions relacionades amb la medicació (43,0%), visites de seguiment perdudes (34,3%), problemes de comunicació (25,6%), complicacions degudes a comorbiditats (23,8%), viatges (19,2%), por al rebuig social (16,9%), i canvi de domicili (14,5%). Les intervencions per promoure l'adherència al tractament van ser: trucades de seguiment, tractament directament observat (TDO), informes mèdics i humanitaris, visites extres i mediació cultural. Els incidents i intervencions van ser més freqüents en pacients nascuts a l'estranger, però no hi va haver diferències en l'èxit del tractament entre nascuts a Espanya i nascuts a l'estranger.

L'article 5 mostra com hauria afectat a la salut de la població l'exclusió de les persones immigrants indocumentades de la cobertura sanitària pública a Catalunya. Les persones no excloses presentaven un major percentatge de casos amb hipertensió (OR 1,5; IC: 1,42-1,6), dislipèmia (OR 2,31; IC: 2,18-2,44), insuficiència cardíaca (OR 1,51; IC: 1,11-2,05), depressió (OR 4,64; IC: 4,26-5,06) i malaltia pulmonar obstructiva crònica (OR 3,56; IC: 2,88-4,4). Per contra, malalties infeccioses transmissibles com la TB (HR 4,09; IC: 2,59-6,45), el virus de la immunodeficiència humana (VIH) (HR 2,33; IC: 1,07-5,09) i la sífilis (HR 3,36; IC: 2,2-5,12) van ser més freqüents en les persones potencialment excloses.

A l'article 6 es van analitzar 8739 casos amb TB, el 7% (626) dels quals eren persones sense llar. Comparat amb la resta de la població amb TB, la TB en les persones sense llar va estar més associada a haver nascut fora d'Espanya (OR

2,7; IC: 2,2-3,3), ser home (OR 1,5; IC: 1,2-1,9), fumador (OR 1,5; IC: 1,2-1,9), amb un consum de risc d'alcohol (OR 1,8; IC: 1,4-2,2) i drogues injectables (OR 2,1; IC: 1,5-2,9) i tenir antecedents de presó (OR: 2,8; IC: 2-3,9). La TB en persones sense llar es va associar també a haver tingut episodis de TB anteriors (OR 1,4; IC: 1,1-1,8), tenir TB pulmonar (OR 1,5; IC: 1,1-2,1) i amb radiografia de tòrax anormal (OR 1,9; IC: 1,3-2,8). Finalment, les persones sense llar presentaven pitjors resultats del tractament (OR 1,3; IC: 1-1,6) i menys estudis de contactes (ECC) realitzats (OR 3,4; IC: 2,8-4,1).

## **CONCLUSIONS**

Per a millorar el control de la TB en contextos de mitjana-baixa incidència com Catalunya i Barcelona, és fonamental conèixer i tenir ben caracteritzada la població més vulnerable a desenvolupar TB a cada territori. Sobre aquesta s'han de dirigir molts dels esforços per a establir de manera precoç les mesures de prevenció i control de la malaltia amb la mirada posada en aconseguir els ambiciosos objectius de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) per a l'any 2035. Per a cada col·lectiu vulnerable dels estudiats en aquesta tesi i, aplicades sobre Catalunya i Barcelona, es poden desprendre les següents conclusions més rellevants.

Els contactes de persones amb TB pulmonar bacil·lífera amb ITL tenen un risc 17 vegades major de desenvolupar TB activa que la resta de la població, i aquest risc és 10 vegades major en aquelles persones que no completen el TITL en comparació amb les que el completen. Haver nascut fora d'Espanya és un factor de risc per no completar el TITL. El TDO és una estratègia essencial per a millorar l'adherència, també del TITL.

Les persones que han tingut un episodi de TB anterior ingressats a Serveis Clínics tenen un risc entre 17 i 36 vegades major de tornar a desenvolupar la malaltia que la resta de la població, sobretot si són de més edat i si van tenir resistència a algun dels fàrmacs antituberculosos en el primer episodi de TB.

Els infants menors de 2 anys tenen més probabilitat tant d'infectar-se com de presentar TB activa. A més també presenten formes més severes de la TB i més complicacions derivades de la malaltia. Aquestes complicacions estan associades a la taquipnea al moment del diagnòstic i a la TB meningia i extrapulmonar o mixta.

La població immigrant té un major risc de TB que la resta de la població i acumulen més factors de risc socioeconòmics. També presenten més amenaces i incidents que poden comprometre el compliment del tractament

i requereixen un major nombre d'intervencions per promoure l'adherència al tractament.

La població immigrant no documentada té una major incidència de malalties infeccioses transmissibles com la TB i una menor prevalença de malalties cròniques. Per tant, l'exclusió d'aquest col·lectiu de l'assistència sanitària pública i gratuïta posaria en risc el control de la TB i d'altres malalties infeccioses a nivell comunitari.

Les persones sense llar tenen un major risc d'infectar-se i de desenvolupar la TB que la resta de la població. A més, aquest col·lectiu acumula més factors de risc, presenten formes més severes de la TB, tenen pitjors resultats del tractament i es realitzen menys ECC.

## **RECOMANACIONS**

Cada programa de prevenció de la TB a cada territori ha de conèixer els trets fonamentals i el perfil dels col·lectius més vulnerables a desenvolupar TB i prioritzar sobre aquests les mesures de prevenció i control de la malaltia el més aviat possible. És essencial disposar d'un sistema sanitari universal i gratuït per a cobrir el diagnòstic, tractament i seguiment dels casos i dels contactes tant de les persones nascudes a Espanya com a l'estranger. Cal detectar la malaltia de manera precoç per evitar futures complicacions i la seva transmissió a la comunitat.

Cal realitzar l'ECC a tots els casos amb TB pulmonar i indicar TITL a totes les persones infectades així com incorporar estratègies per millorar el compliment del TITL, com el TDO en aquelles persones amb més factors de risc d'incompliment del tractament. Es recomana prestar especial atenció i fer un seguiment clínic a tots aquells pacients que s'han curat de la TB per detectar possibles recurrències. També cal prestar especial atenció als infants menors de 2 anys, indicant quimioprofilaxis primària el més aviat possible a tots aquells que hagin estat contactes de persones amb TB pulmonar i TITL a tots els infectats. En persones menors de 2 anys es recomana un seguiment proper per evitar i detectar l'aparició de possibles complicacions. Es recomanen accions per facilitar l'accés al sistema sanitari també de les persones immigrants amb TB i garantir el compliment del tractament. Cal millorar la prevenció primària del sensellarisme i el seguiment social i clínic de les persones sense llar que tenen TB. Finalment, és essencial abordar els determinants socials de la TB per tal d'evitar molts dels factors de risc que porten finalment a la infecció i desenvolupament de la malaltia, així com a problemes en el compliment del tractament.

## **RESUMEN**

### **TÍTULO**

CARACTERIZACIÓN, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN POBLACIONES VULNERABLES EN CATALUÑA

### **ANTECEDENTES**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmisible por vía aérea, curable y prevenible que sigue siendo un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial. Tanto en Cataluña como en Barcelona, aunque las incidencias de TB se mantienen con ligera e insuficiente tendencia a la baja, aumenta cada vez más la complejidad de los casos. Esto en gran parte se debe a que la TB en zonas de media y baja incidencia, afecta de manera desproporcionada a poblaciones vulnerables como personas inmigrantes de países de baja renta y alta endemia de TB, personas en riesgo de exclusión social o de marginalidad como personas sin hogar, o personas con problemas de adicciones o con barreras lingüísticas o culturales. Otros grupos de población vulnerables son las personas mayores y los niños. También tienen un mayor riesgo de desarrollar la TB aquellas personas que han estado en contacto con una persona con TB pulmonar y se han infectado o aquellas que ya han tenido un episodio de TB anteriormente. Todos estos colectivos presentan un mayor riesgo de desarrollar TB que el resto de la población y, por tanto, requieren una atención especial, acciones enfocadas a la prevención de la enfermedad y reforzar las medidas de control. Además, muchas de las poblaciones vulnerables, debido a algunos de los factores de riesgo mencionados o a otras condiciones económicas, sociales o culturales, tienen problemas de adherencia al tratamiento, presentan complicaciones de forma más frecuente y tienen una peor respuesta y resultado del tratamiento. Consideramos que es primordial centrar los esfuerzos en estudiar la TB en estas poblaciones e identificar actuaciones, estrategias y políticas efectivas para la reducción de la TB en estos colectivos y, consecuentemente, en la población general. El objetivo de esta tesis es conocer las características, la incidencia y la evolución de la TB en algunas de las poblaciones vulnerables más relevantes y las mejores estrategias para su prevención y control en un área en transición hacia una baja incidencia como Cataluña y Barcelona.

### **METODOLOGÍA**

Debido a las diferencias en las metodologías utilizadas en los artículos incluidos en la tesis, se presenta un cuadro resumen:



	<b>Diseño y población</b>	<b>Ámbito</b>	<b>Análisis estadístico</b>
<b>Artículo 1</b>	Estudio poblacional de cohortes retrospectivo de los contactos con infección tuberculosa latente (ITL) de pacientes con TB pulmonar que iniciaron tratamiento entre 2008 y 2014. Se siguieron hasta 2016.	Barcelona	Análisis descriptivo de los casos. Cálculo de los odds ratio (OR) para comparar los casos que completaron el tratamiento con los que no mediante un análisis de regresión logística multivariada. Cálculo de la incidencia acumulada (IA) de TB mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando las curvas mediante el test de Log-rank. Cálculo de la densidad de incidencia (DI). Cálculo de los hazard ratio (HR) para el riesgo de TB por análisis multivariado a partir de Modelos de Cox de riesgos proporcionales.
<b>Artículo 2</b>	Estudio poblacional de cohortes retrospectivo de los casos ingresados en Serveis Clínic que iniciaron tratamiento entre los años 2000 y 2016. Se siguieron hasta octubre de 2017.	Cataluña (Serveis Clínic)	Análisis descriptivo de los casos. Cálculo de la IA de recurrencia mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando las curvas mediante el test de Log-rank. Cálculo de la DI. Cálculo de los HR para el riesgo de recurrencia por análisis multivariado a partir de Modelos de Cox de riesgos proporcionales.

<b>Artículo 3</b>	Estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo de los casos de TB diagnosticados en niños menores de 2 años entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2013. Se siguieron hasta diciembre de 2015.	Cataluña (Red de Hospitales Públicos de Cataluña)	Análisis descriptivo de los casos. Determinación de los factores asociados a las complicaciones a largo plazo de la TB calculando los OR mediante un análisis de regresión logística multivariada.
<b>Artículo 4</b>	Estudio observacional descriptivo transversal de los casos diagnosticados de TB desde el 1 de septiembre de 2013 hasta el 1 de septiembre de 2016. Se siguieron hasta abril de 2018.	Unidad Clínica de TB (UCTB) del Hospital del Mar de Barcelona	Análisis descriptivo de los casos. Comparación entre personas con TB autóctonas e inmigrantes mediante un análisis bivariado utilizando el test chi-cuadrado.
<b>Artículo 5</b>	Estudio poblacional de cohortes retrospectivo de todas las personas inmigrantes indocumentadas atendidas en los centros de atención primaria de Cataluña desde diciembre de 2010 hasta diciembre de 2013.	Cataluña (Centros de atención primaria de Cataluña)	Análisis descriptivo de los datos. Cálculo de la prevalencia de enfermedades crónicas, uso de tabaco y consumo de riesgo de alcohol. Cálculo de los OR para comparar los casos potencialmente excluidos y no excluidos de la cobertura sanitaria pública mediante un análisis de regresión logística condicional.

			Cálculo de la incidencia de enfermedades transmisibles. Cálculo de los HR para el riesgo de cada enfermedad infecciosa por análisis multivariado a partir de Modelos de Cox de riesgos proporcionales.
<b>Artículo 6</b>	Estudio observacional descriptivo transversal de base poblacional de los casos de TB mayores de 18 años notificados en el Programa de Prevención y Control de la TB de Barcelona entre 1997 y 2017.	Barcelona	Análisis descriptivo de los datos. Cálculo de los OR para comparar a los pacientes que cumplían los criterios de “sin hogar” con el resto de los pacientes del período mediante un análisis de regresión logística multivariada.

## RESULTADOS

En el estudio 1, en el que se estudiaron 3097 contactos cercanos de 565 casos de TB pulmonar, la incidencia de TB entre los contactos con ITL fue de 290,1 casos por 100.000 personas-año, la cual es 17 veces superior a la incidencia global en Barcelona en el año 2016 (16,2 casos por 100.000 personas-año). El riesgo de desarrollar TB después de dos y cinco años de la infección fue del 0,7% (IC: 0,3-1,6) y del 1,8% (IC: 1,1-3,1), respectivamente. El grupo de contactos con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad fueron aquellos contactos con prescripción de tratamiento de la ITL (TITL) pero que no lo completaron. Estos tenían un riesgo de desarrollar la TB 10 veces más alto comparado con aquellos que completaban el tratamiento. El riesgo era del 5% a los 2 años y del 11,2% a los 5 años y, en cambio, en los contactos sin prescripción del tratamiento y en los que lo finalizaron, el riesgo estaba en torno al 1%. No completar el TITL fue un factor de riesgo para desarrollar la TB (HR 9,4, IC: 2,9-30,8).

Los resultados del estudio 2 indican que la incidencia de recurrencias entre los 839 pacientes tratados y seguidos en un centro de referencia de TB para personas vulnerables en Cataluña fue de 0,49 por 100 personas-año, la cual es entre 17 y 36 veces mayor que la incidencia de TB en la población general de Cataluña durante el mismo periodo de tiempo. La probabilidad de recurrencia aumenta con los años, observando una probabilidad de 0,63% al año de seguimiento, de 1,35% a los 2 años y de 3,69% a los 5 años. El análisis multivariado muestra que los factores predictivos de recurrencia fueron la edad superior a 34 años (HR 3,90; IC: 1,06-14,34 entre 35 y 45 años y HR 3,88; IC: 1,02-14,80 en mayores de 45 años) y la resistencia a al menos un fármaco antituberculoso (HR 2,91; IC:1,11–7,65).

En el estudio 3 se incluyeron 134 pacientes con TB menores de 2 años. La TB pulmonar se diagnosticó en el 94% de los niños y un 62,7% de los niños con TB presentaron manifestaciones clínicas. Se produjeron complicaciones asociadas a la TB en el 18,7% de los casos, y éstas fueron mucho más frecuentes en aquellos casos con TB meníngea (78,6%). Entre los casos con TB pulmonar la complicación más frecuente fue el colapso lobar y entre los casos con TB meníngea fue el colapso lobar y el deterioro mental o retraso psicomotor. A nivel multivariado, la taquipnea (OR 4,24; IC: 1,17–15,35), la TB meníngea (OR 52,21; IC: 10,05–271,2) y las formas mixtas/extrapulmonares (OR 11,3; IC: 2,85–45,1) se asociaron con el desarrollo de complicaciones asociadas a la TB.

En el estudio 4 se incluyeron 172 pacientes con TB diagnosticados en la unidad clínica de TB del Hospital del Mar de Barcelona, el 62,2% de los cuales eran nacidos en el extranjero. Los incidentes y amenazas más frecuentes durante el tratamiento de la TB fueron complicaciones relacionadas con la medicación (43,0%), visitas de seguimiento perdidas (34,3%), problemas de comunicación (25,6%), complicaciones debidas a comorbilidades (23,8%), viajes (19,2%), miedo al rechazo social (16,9%), y cambio de domicilio (14,5%). Las intervenciones para promover la adherencia al tratamiento fueron: llamadas de seguimiento, tratamiento directamente observado (TDO), informes médicos y humanitarios, visitas extras y mediación cultural. Los incidentes e intervenciones fueron más frecuentes en pacientes nacidos en el extranjero, pero no hubo diferencias en el éxito del tratamiento entre nacidos en España y nacidos en el extranjero.

El artículo 5 muestra cómo habría afectado a la salud de la población la exclusión de las personas inmigrantes indocumentadas de la cobertura sanitaria pública en Cataluña. Las personas no excluidas presentaban un

mayor porcentaje de casos con hipertensión (OR 1,5; IC: 1,42-1,6), dislipemia (OR 2,31; IC: 2,18-2,44), insuficiencia cardíaca (OR 1,51; IC: 1,11-2,05), depresión (OR 4,64; IC: 4,26-5,06) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 3,56; IC: 2,88-4,4). Por el contrario, enfermedades infecciosas transmisibles como la TB (HR 4,09; IC: 2,59-6,45), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (HR 2,33; IC: 1,07-5,09) y la sífilis (HR 3,36; IC: 2,2-5,12) fueron más frecuentes en las personas potencialmente excluidas.

En el artículo 6 se analizaron 8739 casos con TB, el 7% (626) de los cuales eran personas sin hogar. Comparado con el resto de la población con TB, la TB en las personas sin hogar estuvo más asociada a haber nacido fuera de España (OR 2,7; IC: 2,2-3,3), ser hombre (OR 1,5; IC: 1,2-1,9), fumador (OR 1,5; IC: 1,2-1,9), con un consumo de riesgo de alcohol (OR 1,8; IC: 1,4-2,2) y drogas inyectables (OR 2,1; IC: 1,5-2,9) y tener antecedentes de prisión (OR: 2,8; IC: 2-3,9). La TB en personas sin hogar se asoció también a haber tenido episodios de TB anteriores (OR 1,4; IC: 1,1-1,8), tener TB pulmonar (OR 1,5; IC: 1,1-2,1) y con radiografía de tórax anormal (OR 1,9; IC: 1,3-2,8). Finalmente, las personas sin hogar presentaron peores resultados del tratamiento (OR 1,3; IC: 1-1,6) y menos estudios de contactos (ECC) realizados (OR 3,4; IC: 2,8-4,1).

## **CONCLUSIONES**

Para mejorar el control de la TB en contextos de media-baja incidencia como Cataluña y Barcelona, es fundamental conocer y tener bien caracterizada a la población más vulnerable a desarrollar TB en cada territorio. Sobre la misma deben dirigirse muchos de los esfuerzos para establecer de manera precoz las medidas de prevención y control de la enfermedad con la mirada puesta en conseguir los ambiciosos objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2035. Para cada colectivo vulnerable de los estudiados en esta tesis y, aplicadas sobre Cataluña y Barcelona, se pueden desprender las siguientes conclusiones más relevantes.

Los contactos de personas con TB pulmonar bacilífera con ITL tienen un riesgo 17 veces mayor de desarrollar TB activa que el resto de la población, y este riesgo es 10 veces mayor en aquellas personas que no completan el TITL en comparación con las que lo completan. Haber nacido fuera de España es un factor de riesgo para no completar el TITL. El TDO es una estrategia esencial para mejorar la adherencia, también del TITL.

Las personas que han tenido un episodio de TB anterior ingresados en Serveis Clínics tienen un riesgo entre 17 y 36 veces mayor de volver a desarrollar la enfermedad que el resto de la población, sobre todo si son de más edad y si

tuvieron resistencia a alguno de los fármacos antituberculosos en el primer episodio de TB.

Los niños menores de 2 años tienen más probabilidad tanto de infectarse como de presentar TB activa. Además, también presentan formas más severas de la TB y más complicaciones derivadas de la enfermedad. Estas complicaciones están asociadas a la taquipnea en el momento del diagnóstico y a la TB meníngea y extrapulmonar o mixta.

La población inmigrante tiene un mayor riesgo de TB que el resto de la población y acumula más factores de riesgo socioeconómicos. También presentan más amenazas e incidentes que pueden comprometer el cumplimiento del tratamiento y requieren un mayor número de intervenciones para promover la adherencia al tratamiento.

La población inmigrante no documentada tiene una mayor incidencia de enfermedades infecciosas transmisibles como la TB y una menor prevalencia de enfermedades crónicas. Por tanto, la exclusión de este colectivo de la asistencia sanitaria pública y gratuita pondría en riesgo el control de la TB y de otras enfermedades infecciosas a nivel comunitario.

Las personas sin hogar tienen un mayor riesgo de infectarse y de desarrollar la TB que el resto de la población. Además, este colectivo acumula más factores de riesgo, presentan formas más severas de la TB, tienen peores resultados del tratamiento y se realizan menos ECC.

## **RECOMENDACIONES**

Cada programa de prevención de la TB en cada territorio debe conocer los rasgos fundamentales y el perfil de los colectivos más vulnerables a desarrollar TB y priorizar sobre los mismos las medidas de prevención y control de la enfermedad lo antes posible. Es esencial disponer de un sistema sanitario universal y gratuito para cubrir el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos y de los contactos tanto de las personas nacidas en España como en el extranjero. Hay que detectar la enfermedad de manera precoz para evitar futuras complicaciones y su transmisión a la comunidad.

Hay que realizar el ECC en todos los casos con TB pulmonar e indicar TITL a todas las personas infectadas, así como incorporar estrategias para mejorar el cumplimiento del TITL, como el TDO en aquellas personas con más factores de riesgo de incumplimiento del tratamiento. Se recomienda prestar especial atención y hacer un seguimiento clínico a todos aquellos pacientes que se han curado de la TB para detectar posibles recurrencias. También hay que prestar

especial atención a los niños menores de 2 años, indicando quimioprofilaxis primaria lo antes posible a todos aquellos que hayan sido contactos de personas con TB pulmonar y TITL a todos los infectados. En personas menores de 2 años se recomienda un seguimiento cercano para evitar y detectar la aparición de posibles complicaciones. Se recomiendan acciones para facilitar el acceso al sistema sanitario también de las personas inmigrantes con TB y garantizar el cumplimiento del tratamiento. Hay que mejorar la prevención primaria del sinhogarismo y el seguimiento social y clínico de las personas sin hogar que tienen TB. Finalmente, es esencial abordar los determinantes sociales de la TB con el fin de evitar muchos de los factores de riesgo que llevan finalmente a la infección y desarrollo de la enfermedad, así como a problemas en el cumplimiento del tratamiento.

## **ABSTRACT**

### **TITLE**

CHARACTERIZATION, PREVENTION AND CONTROL OF TUBERCULOSIS IN VULNERABLE POPULATIONS IN CATALONIA

### **BACKGROUND**

Tuberculosis (TB) is an airborne, curable, and preventable infectious disease that remains a major public health problem worldwide. Both in Catalonia and Barcelona, although the incidence of TB remains stable with a slight but insufficient downward trend, the complexity of the cases is increasing. This is largely due to the fact that TB in medium and low incidence areas disproportionately affects vulnerable populations. For example, immigrants from low-income countries with high TB endemicity, people at risk of social exclusion or marginalization, such as the homeless, or people with addiction problems or with language or cultural barriers. Other vulnerable population groups are the elderly and children. People who have been in contact with a person with pulmonary TB and become infected or who have had a previous episode of TB are also at greater risk of developing TB. All these groups present a greater risk of developing TB than the rest of the population and, therefore, require special attention and actions focused on disease prevention and strengthening control measures. In addition, many of the vulnerable populations, because of some of the risk factors mentioned or other economic, social, or cultural conditions, have treatment adherence problems, present complications more frequently, and have a worse response and outcome of treatment. We consider it essential to focus efforts on studying TB

in these populations and identify effective actions, strategies, and policies to reduce TB in these groups, and consequently, in the general population. The aim of this thesis is to know the characteristics, incidence, and evolution of TB in some of the most relevant vulnerable populations and the best strategies for its prevention and control in an area in transition towards a low incidence area like Catalonia and Barcelona.

## METHODOLOGY

Due to the differences in the methodologies used in the articles included in the thesis, a summary table is presented:

	<b>Design and population</b>	<b>Scope</b>	<b>Statistical analysis</b>
<b>Article 1</b>	A retrospective population-based cohort study of contacts with latent tuberculosis infection (LTBI) of patients with pulmonary TB who initiated treatment between 2008 and 2014. They were followed until 2016.	Barcelona	Descriptive analysis of cases. Calculation of the odds ratio (OR) to compare the cases that completed the treatment with those that did not using a multivariate logistic regression analysis. Calculation of the cumulative incidence (CI) of TB using Kaplan-Meier curves, comparing curves using the Log-rank test. Calculation of incidence density (ID). Calculation of hazard ratio (HR) for TB risk by multivariate analysis using a Cox proportional hazards model.
<b>Article 2</b>	A retrospective population-based cohort study of cases admitted to Serveis Clínic who started treatment between 2000 and 2016. They	Catalonia (Serveis Clínic)	Descriptive analysis of cases. Calculation of the CI of recurrence using Kaplan-Meier curves, comparing the curves using the Log-rank test. Calculation of ID. Calculation of



	were followed until October 2017.		HRs for the risk of recurrence by multivariate analysis based on Cox proportional hazards models.
<b>Article 3</b>	Retrospective cross-sectional observational descriptive study of TB cases diagnosed in children under 2 years of age between January 1, 2005 and December 31, 2013. They were followed until December 2015.	Catalonia (Network of Public Hospitals of Catalonia)	Descriptive analysis of cases. Determination of factors associated with long-term complications of TB by calculating ORs using multivariate logistic regression analysis.
<b>Article 4</b>	Cross-sectional observational descriptive study of TB diagnosed cases from September 1, 2013 to September 1, 2016. They were followed until April 2018.	Clinical TB Unit (CTBU) of Hospital del Mar in Barcelona	Descriptive analysis of cases. Comparison between natives and immigrants through a bivariate analysis using the chi-square test.
<b>Article 5</b>	A retrospective population-based cohort study of all undocumented immigrants treated in primary care centers in Catalonia from December 2010 to December 2013.	Catalonia (Primary care centers of Catalonia)	Descriptive analysis of the data. Calculation of the prevalence of chronic diseases, tobacco use and alcohol risk consumption. Calculation of ORs to compare cases potentially excluded and not excluded from public health coverage using conditional logistic regression analysis. Calculation of the incidence of communicable diseases. Calculation

			of HRs for the risk of each infectious disease by multivariate analysis based on Cox proportional hazards models.
<b>Article 6</b>	Population-based cross-sectional observational descriptive study of TB cases over 18 years of age reported in the Barcelona TB Prevention and Control Program between 1997 and 2017.	Barcelona	Descriptive analysis of the data. Calculation of the ORs to compare the patients who met the criteria of “homeless” with the rest of the patients in the same period using a multivariate logistic regression analysis.

## RESULTS

In study 1, where 3097 close contacts of 565 cases of pulmonary TB were studied, the incidence of TB among contacts with LTBI was 290,1 cases per 100.000 person-year, which is 17 times higher than the overall incidence in Barcelona in 2016 (16,2 cases per 100.000 person-year). The risk of developing TB after two and five years of infection was 0,7% (CI: 0,3-1,6) and 1,8% (CI: 1,1-3,1), respectively. The group of contacts with the highest risk of developing the disease were those contacts with a prescription for LTBI treatment but who did not complete it. These had a risk of developing TB 10 times higher compared to those who completed treatment. The risk was 5% at 2 years and 11,2% at 5 years for those who didn't complete treatment and around 1% in contacts without a prescription for treatment and in those who finished it. The risk factors for developing TB were: not completing LTBI treatment (HR 9,4, CI: 2,9-30,8) and being a woman (HR 3,5, CI: 1,1-11-3).

The results of study 2 indicate that the incidence of recurrences among the 839 patients treated and followed up in a reference TB center for vulnerable people in Catalonia was 0,49 per 100 person-year, which is between 17 and 36 times higher than the incidence of TB in the general population of Catalonia during the same period. The probability of recurrence increased over the years, observing a probability of 0,63% in the first follow-up year, 1,35% at 2 years and 3,69% at 5 years. Multivariate analysis shows that the predictive factors of recurrence were: age greater than 34 years old (HR 3,90; CI: 1,06-

14,34 between 35 and 45 years old and HR 3,88; CI: 1,02-14,80 in over 45 years) and resistance to at least one antituberculosis drug (HR 2,91; CI:1,11–7,65).

Study 3 included 134 TB patients under 2 years of age. Pulmonary TB was diagnosed in 94% of the children and 62,7% presented clinical manifestations. Complications associated with TB occurred in 18,7% of cases, and these were much more frequent in those cases with meningeal TB (78,6%). Among the cases with pulmonary TB, the most common complication was lobar collapse and among the cases with meningeal TB it was lobar collapse and mental impairment or psychomotor retardation. At a multivariate level, tachypnea (OR 4,24; CI: 1,17–15,35), meningeal TB (OR 52,21; CI: 10,05–271,2) and mixed/extrapulmonary forms (OR 11,3; CI: 2,85–45,1) were associated with the development of TB related complications.

Study 4 included 172 TB patients diagnosed in the clinical TB unit at Hospital del Mar in Barcelona, 62,2% of whom were foreign-born. The most frequent incidents and threats during TB treatment were medication-related complications (43,0%), missed follow-up visits (34,3%), communication problems (25,6%), complications due to comorbidities (23,8%), travel (19,2%), fear of social rejection (16,9%), and change of address (14,5%). Interventions to promote adherence to treatment were follow-up calls, directly observed treatment (DOT), medical and humanitarian reports, extra visits, and cultural mediation. Incidents and interventions were more frequent in patients born abroad, but there were no differences in the treatment success between those born in Spain and those foreign-born.

Article 5 shows how the exclusion of undocumented immigrants from public health coverage in Catalonia would have affected the health of the population. Unexcluded people had a higher percentage of hypertension (OR 1,5; CI: 1,42-1,6), dyslipidemia (OR 2,31; CI: 2,18-2,44), heart failure (OR 1,51; CI: 1,11-2,05), depression (OR 4,64; CI: 4,26-5,06) and chronic obstructive pulmonary disease (OR 3,56; CI: 2,88-4,4). In contrast, communicable infectious diseases such as TB (HR 4,09; CI: 2,59-6,45), human immunodeficiency virus (HIV) (HR 2,33; CI: 1,07-5,09), and syphilis (HR 3,36; CI: 2,2-5,12) were more common in potentially excluded people.

Article 6 analyzed 8739 cases with TB, 7% (626) of which were homeless. Compared to the rest of the population with TB, TB in homeless people was associated with being born outside Spain (OR 2,7; IC: 2,2-3,3), being a man (OR 1,5; IC: 1,2-1,9), smoking (OR 1,5; CI: 1,2-1,9), high-risk alcohol consumption (OR 1,8; IC: 1,4-2,2), use of injectable drugs (OR 2,1; IC: 1,5-2,9) and having a

history of imprisonment (OR: 2,8; CI: 2-3,9). TB in the homeless was also associated with having had previous TB episodes (OR 1,4; CI: 1,1-1,8), pulmonary TB (OR 1,5; CI: 1,1-2,1), and abnormal chest X-ray (OR 1,9; CI: 1,3-2,8). Finally, homeless people presented worse treatment outcomes (OR 1,3; CI: 1-1,6) and fewer contact tracing (CT) conducted (OR 3,4; CI: 2,8-4,1).

## **CONCLUSIONS**

To improve TB control in medium-low incidence contexts such as Catalonia and Barcelona, it is essential to know and have well characterized the population most vulnerable to developing TB in each territory. In this regard, many of the efforts must be directed to establish early measures for the prevention and control of the disease to achieve the ambitious objectives of the World Health Organization (WHO) for the year 2035. For each vulnerable group of those studied in this thesis, and applied to Catalonia and Barcelona, the following most relevant conclusions can be drawn:

Infected contacts of people with smear-positive pulmonary TB have a 17 times higher risk of developing active TB than the rest of the population, and this risk is 10 times higher in those people who do not complete the treatment of LTBI compared to those who complete it. Being born outside Spain is a risk factor for not completing the treatment of LTBI. DOT is an essential strategy to improve adherence, including the treatment of LTBI.

People who have had a previous TB episode admitted to Serveis Clínics have a risk between 17 and 36 times higher of re-developing the disease than the rest of the population, especially if they are older or had resistance to any of the antituberculosis drugs in the first episode of TB.

Children under 2 years of age are more likely to become infected and to develop active TB. In addition, they also present more severe forms of TB and more complications derived from the disease. These complications are associated with tachypnea at the time of diagnosis and with meningeal and extrapulmonary or mixed TB.

The immigrant population has a higher risk of TB than the rest of the population and accumulates more socioeconomic risk factors. They also present more threats and incidents that may compromise treatment compliance and require a greater number of interventions to promote adherence to treatment.

The undocumented immigrant population has a higher incidence of communicable infectious diseases such as TB and a lower prevalence of

chronic diseases. Therefore, the exclusion of this group from free health care assistance would put the control of TB and other infectious diseases at risk.

Homeless people are at greater risk of becoming infected and developing TB than the rest of the population. In addition, this group accumulates more risk factors, present more severe forms of TB, have worse treatment results and less CT is performed on them.

## **RECOMMENDATIONS**

Each TB prevention program in each territory must know the fundamental features and profile of groups most vulnerable to developing TB and prioritize disease prevention and control measures as soon as possible. It is essential to have a free and universal healthcare system to cover the diagnosis, treatment and follow-up of cases and contacts of both people born in Spain and foreign-born. It is necessary to detect the disease early to avoid future complications and its transmission to the community.

It is necessary to perform CT in all cases with pulmonary TB and indicate LTBI treatment to all infected people as well as incorporate strategies to improve LTBI treatment compliance, such as DOT in those people with more risk factors for non-compliance with treatment. It is recommended to pay special attention and to provide clinical follow-up to all those patients who have been cured of TB to detect possible recurrences. Special attention should also be paid to children under 2 years of age, indicating primary chemoprophylaxis as soon as possible to all those contacts of people with pulmonary TB and LTBI treatment to all those infected. In people under 2 years of age, close monitoring is recommended to avoid and detect the appearance of possible complications. Actions are recommended to facilitate access to the healthcare system also for immigrants with TB and to guarantee treatment compliance. Primary prevention of homelessness and the social and clinical monitoring of homeless people with TB must be improved. Finally, it is essential to address the social determinants of TB in order to avoid many of the risk factors that eventually lead to infection and development of the disease, as well as to prevent problems in treatment compliance.

## **3. INTRODUCCIÓ**

### 3. INTRODUCCIÓ

#### 3.1 PRESENTACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI

Aquesta tesi està formada per sis articles que aborden la relació entre la tuberculosi (TB) i diferents grups de poblacions vulnerables a Catalunya, ja siguin col·lectius de persones amb un major risc d'infectar-se o desenvolupar la malaltia com persones amb una major probabilitat de tenir complicacions, problemes d'adherència al tractament o un pitjor resultat del tractament. La tesi aprofundeix en els trets que caracteritzen aquestes poblacions vulnerables i posa de manifest les mesures d'intervenció que calen per a millorar la prevenció i el control de la TB en aquests col·lectius. Aquests han estat publicats en revistes especialitzades amb un elevat factor d'impacte.

**ARTICLE 1:** Martin-Sanchez M, Brugueras S, de Andrés A, Simon P, Gorrindo P, Ros M, Masdeu E, Millet JP, Caylà JA, Orcau A, the Contact Tracing Group of the Tuberculosis Investigation Unit of Barcelona. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear positive patients. *PloS One*. 2019 Apr 15;14(4):e0215322.

**ARTICLE 2:** Brugueras S, Molina VI, Casas X, González YD, Forcada N, Romero D, Rodés A, Altet MN, Maldonado J, Martin-Sánchez M, Caylà JA, Orcau À, Rius C, Millet JP. Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia. *PloS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0227291.

**ARTICLE 3:** Soriano-Arandes A, Brugueras S, Rodríguez Chitiva A, Noguera-Julian A, Orcau A, Martín-Nalda A, Millet JP, Vallmanya T, Méndez M, Coll-Sibina M, Mayol L, Clopés A, Pineda V, García L, López N, Calavia O, Rius N, Pérez-Porcuna TM, Soler-Palacín P, Caylà JA. Clinical Presentations and Outcomes Related to Tuberculosis in Children Younger Than 2 Years of Age in Catalonia. *Front Pediatr*. 2019 Jun 11;7:238.

**ARTICLE 4:** Jové N, Masdeu E, Brugueras S, Millet JP, Ospina JE, Orcau À, Rius C, Caylà JA, Sánchez F. Threats and Interventions During the Treatment of Tuberculosis in an Inner-city District. *Arch Bronconeumol*. 2020 Jun 24:S0300-2896(20)30179-4.

**ARTICLE 5:** Prats-Urbe A, Brugueras S, Comet D, Álamo-Junquera D, Ortega Gutiérrez L, Orcau A, Caylà JA, Millet JP. Evidences supporting the inclusion of immigrants in the universal healthcare coverage. *Eur J Public Health*. 2020 Aug 1;30(4):785-787.

**ARTICLE 6:** Brugueras S, Orcau A, Millet JP, Avellanes I, Masdeu E, Artigas A, Clos R, de Andrés A, Prieto R, Caylà JA, Rius C. Characteristics of homeless tuberculosis patients in a city with a low tuberculosis incidence. PloS One 2022 [under review].

## 3.2 INTRODUCCIÓ TEMÀTICA

### 3.2.1 BREU HISTÒRIA DE LA TUBERCULOSI

La TB és una malaltia contagiosa i infecciosa, causada pel bacteri *Mycobacterium tuberculosis* (MT), que ha estat un repte permanent al llarg de la història de la humanitat, per les seves greus implicacions clíniques i també socials. Sembla que ha estat present fins i tot abans dels orígens de la humanitat. Existeix la hipòtesi que el gènere *Mycobacterium* es va originar fa més de 150 milions d'anys, i que va infectar als primers homínids a l'Àfrica oriental fa uns tres milions d'anys (1). S'han trobat evidències de la presència de TB en les mòmies egípcies (2400 Ac), a través de la troballa de deformitats esquelètiques típiques de la TB (2). A l'Antiga Grècia la TB era molt coneguda i s'anomenava tisi. La tisi va ser descrita per Hipòcrates com una malaltia mortal especialment per als adults joves, definint amb precisió els seus símptomes i les característiques lesions pulmonars tuberculoses. A l'Edat Mitjana, es va descriure l'escròfula, la que van considerar com a una malaltia amb entitat pròpia que afectava els ganglis limfàtics cervicals, com una nova forma clínica de TB (3). L'any 1720, per primera vegada, el metge anglès Benjamin Marten va deduir l'origen infecció de la TB.

Al segle XVIII, Europa occidental es trobava àmpliament afectada per la TB, amb una taxa de mortalitat de fins a 900 morts per cada 100.000 habitants a l'any, més elevada entre els joves. Per aquest motiu, la TB també va ser anomenada "el lladre de la joventut". Durant la revolució industrial, la presència de condicions socials especialment complicades, com ara llocs de treball extremadament desfavorits, habitatges mal ventilats i amuntegats, sanejament rudimentari, desnutrició i altres factors de risc, es van associar íntimament amb la malaltia. El primer tractament exitós contra la TB va ser la introducció de la cura del sanatori, gràcies als quals es van curar nombroses persones que patien la malaltia però sobretot es van evitar encara més infeccions (4).

Al llarg dels anys la TB ha presentat diferents noms en funció del lloc o moment de la història: "tisi", "mal del rei", "consum", "el lladre de la joventut", "pesta



blanca". Fins que a mitjans del segle XIX Johann Lukas Schönlein va suggerir el terme "tuberculosi"(5).

El 24 de març de 1882, el Dr. Robert Koch va anunciar el descobriment del MT, el bacteri que causa la TB. El descobriment del Dr. Koch va ser el pas més important que s'ha fet per al control i l'eliminació d'aquesta mortal malaltia. Un segle després es va determinar que el 24 de març seria el Dia Mundial de la Tuberculosi (6,7).

A partir d'aquell moment, el coneixement i la lluita contra la TB, va presentar uns avenços mai vistos fins llavors en la investigació biomèdica. Aviat va aparèixer la prova de la tuberculina (PT), un test cutani que permetia saber qui estava infectat; i poc després la vacuna de bacillus de Calmette Guerin (BCG) que va reduir l'expansió de la malaltia. Temps després, van sorgir els primers tractaments, primer en monoteràpia i després en combinació de fàrmacs capaços de curar la TB i per tant evitar part de noves infeccions.

Tot i que la millora dels tractaments i les intervencions en la prevenció i el control de la malaltia i en la millora de les condicions de vida de la població, han aconseguit reduir la gravetat i el nombre de casos, la TB segueix lluny de la seva l'erradicació.

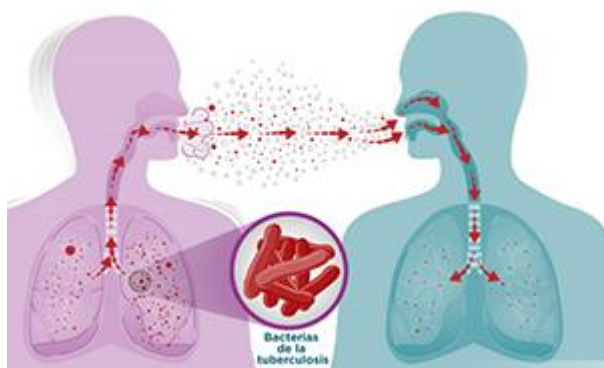
### **3.2.2 MICROBIOLOGIA, TRANSMISSIÓ I FISIOPATOLOGIA**

La TB es produeix després d'una infecció per MT, bacil gram positiu aeròbic amb una gran resistència a les condicions adverses. És un patogen intracel·lular obligat que desencadena resposta de la immunitat cel·lular. Es divideix lentament, cada 18-20h i té una paret cel·lular rica en lípids i àcids micòlics, que li confereix àcid-alcohol resistència a les tincions. Aquestes propietats, juntament amb la capacitat d'entrar en metabolisme latent en condicions ambientals desfavorables, li confereixen una especificitat que explica el seu comportament i el seu gran èxit a l'hora de sobreviure. El seu metabolisme lent porta a un retard diagnòstic, degut a l'aparició lenta de les manifestacions clíniques, el que porta a un retard diagnòstic i per tant a un retard en l'inici del tractament, estenent així el temps de contagi en els casos de TB pulmonar (TBP) (8).

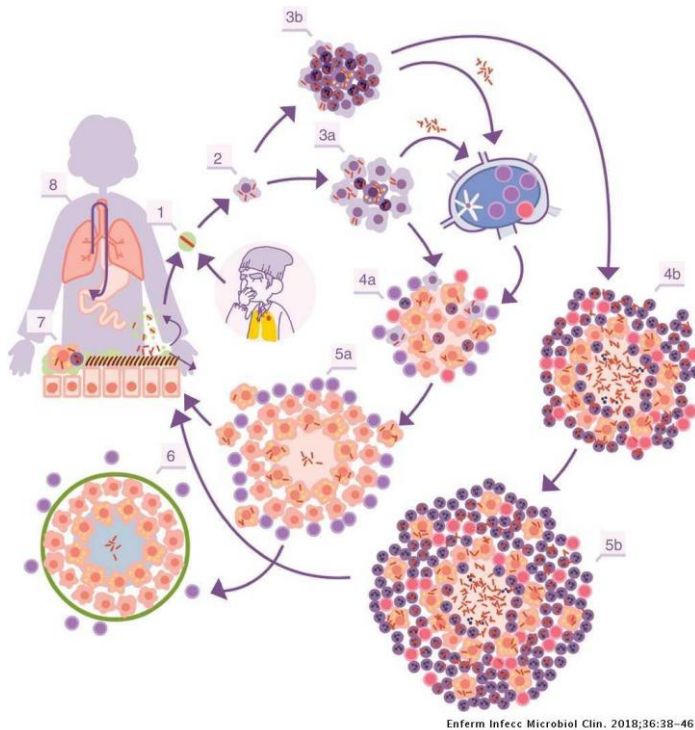
El contagi es produeix principalment per via aèria a partir de pacients amb TB pulmonar o de laringe. En tossir, esternudar, parlar o cantar es generen aerosols de petites partícules líquides (gotes de Flügge), a l'interior de les

quals hi ha els bacils. Aquests poden ser inhalats per altres persones, arribar als seus alvèols i desencadenar la infecció. La majoria de vegades, els escassos bacils que arriben fins als alvèols són fagocitats i destruïts pels macròfags. Només un petit percentatge de les persones infectades (aproximadament el 10%) arribarà a desenvolupar la malaltia si no es tracten de la infecció latent. La meitat d'ells ho farà aviat, al cap de pocs mesos de la infecció, mentre que l'altre 5% necessitarà un interval de temps més llarg per a desenvolupar la malaltia (9).

Tot i així, aquest risc és molt més gran per a les persones amb el sistema immunitari deteriorat, com és el cas de les persones portadores del virus de la immunodeficiència humana (VIH) i aquelles que presenten desnutrició o diabetis, o que consumeixen tabac. També hi ha més risc de desenvolupar-la a les edats extremes de la vida. Tot i que la majoria de brots de TB es donen en l'àmbit familiar i convivent, la TB pot generar brots epidèmics molt importants a nivell de la comunitat, sobretot quan coincideixen pacients bacil·lífers en condicions de mala salubritat, amb gran retard diagnòstic o també quan hi ha contactes immunodeprimits (10). Així doncs, segons el balanç inicial entre el sistema immunitari de l'hoste i els micobacteris tuberculosos, es distingeixen tres situacions diferents: Exposició sense infecció; Infecció tuberculosa latent (ITL) (sense malaltia); TB activa.



**Figura 1. Transmissió de la TB.** Font: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (11)



**Figura 2. Fisiopatologia de la TB.** Font: Cardona P. Patogènesis de la tuberculosi y otras micobacteriosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018 Jan 1;36(1):38-46 (12)

Els pacients amb TB pulmonar i bacil·loscòpia positiva són els més contagiosos, especialment si hi ha lesions cavitades al pulmó. Una persona amb TB activa pot infectar durant un any entre 5 i 15 persones per contacte estret. Sense un tractament adequat, morien de mitjana el 45% de les persones VIH-negatives amb TB i la pràctica totalitat de les persones VIH-positives amb TB (10). Tot i que MT en general afecta els pulmons, també pot afectar altres parts del cos, com els ronyons, la columna vertebral i el cervell, entre molts d'altres òrgans.

Una vegada s'ha produït el contacte amb MT, es pot detectar la infecció mitjançant la PT, sempre i quan es faci a partir de les 7-12 setmanes del primer contacte amb el cas. És a partir d'aquell moment en què la infecció latent pot ser diagnosticada ja sigui mitjançant la detecció de la induració produïda a les 48-72h de la inoculació d'un derivat proteic purificat (el PPD) amb més de 200 antigens diferents de MT, punxat a la part ventral de l'avantbraç a través de la tècnica de Mantoux (intradermoreacció). També es pot detectar la infecció latent mitjançant tests sanguinis (Interferon-Gamma Release Assays o IGRA)

que detecten antígens més específics produïts pels Limfòcits T activats pels macròfags després d'haver fagocitat MT a nivell alveolar (13).

El diagnòstic de la TB s'estableix a partir de signes i símptomes clínics de sospita, proves d'imatge i confirmació microbiològica. El diagnòstic microbiològic es basa en la utilització de la microscòpia de frotis d'esput (desenvolupat fa més de 100 anys), el cultiu i tècniques d'amplificació genètica (proves ràpides). Cap mètode aconsegueix el 100% de diagnòstics, per la qual cosa el 10-15% de casos de TB pulmonar i fins al 50% en algunes formes de TB extrapulmonar no tindran confirmació microbiològica i es recolzaran a la clínica i en la resposta al tractament. Encara que la seva sensibilitat no arribi al 100% i que triguen unes quantes setmanes a proporcionar resultats, el cultiu es considera la prova de referència (8,14).

Els tractaments farmacològics efectius es van desenvolupar per primera vegada a la dècada de 1940. El tractament recomanat actualment per a persones amb malaltia de TB sensible als fàrmacs és un règim mínim de 6 mesos de tractament, iniciant amb quatre fàrmacs de primera línia: isoniazida, rifampicina, etambutol i pirazinamida (14). El motiu de la necessitat de teràpia combinada és que MT dona lloc a poblacions heterogènies i mutants, i d'aquesta manera s'evita la selecció de mutants resistents. Per altra banda, la durada del tractament ha de ser prou prolongada per eliminar totes les poblacions bacil·lars, incloses les que no estan en estat replicatiu. Si unim aquestes dues premisses (utilització de diversos fàrmacs i el llarg temps de tractament) és fàcil deduir que un dels problemes més grans que plantegen aquestes pautes és el compliment (9). A més a més, una característica important que cal tenir en compte en la malaltia per MT és la seva capacitat per generar resistències als antibiòtics. En aquests casos és imprescindible adaptar el tractament a cada situació concreta (15).

Una de les intervencions clau per a la prevenció i control de la TB és l'estudi convencional de contactes (ECC), ja que permet interrompre la cadena de transmissió de la malaltia. Consisteix en identificar i diagnosticar les persones que han estat contacte d'un cas amb TBP i que, per tant, han estat recentment exposades a la malaltia i poden estar infectades o ja malaltes. En aquests casos l'objectiu és proporcionar tractament precoç i seguiment de la ITL (16).

Per tal de protegir a les persones que han estat exposades a un focus potencialment infecciós i prevenir la infecció, la quimioprofilaxis primària està indicada en algunes circumstàncies concretes sempre que la persona exposada presenti una PT o IGRA negativa i una radiografia de tòrax normal: Infants contactes d'un cas de TB transmissible per via respiratòria,

principalment menors de 5 anys; Persones amb infecció pel VIH o immunodeprimits per ser més susceptibles a desenvolupar TB greu de forma ràpida; Altres persones que pertanyin a un agrupament o brot i es consideri prioritats sota criteri clínic. La quimioprofilaxi primària consisteix en iniciar tractament amb isoniazida el més aviat possible en aquestes persones i reavaluar la seva continuació a les 8-12 setmanes després d'una nova visita i nova realització de PT o IGRA (16).

En el cas d'aquelles persones que han estat exposades i infectades s'administra tractament de la ITL (TITL) per evitar que la persona desenvolupi la malaltia activa. El tractament amb isoniazida habitualment té una durada de 6 mesos, tot i que existeixen pautes més curtes igualment d'eficaces i segures com son 3 mesos de isoniazida i rifampicina (3HR), 4 mesos amb rifampicina (4R) o 3 mesos amb Isoniazida i rifapentina setmanal (3HP) (16).

### **3.2.3 EPIDEMIOLOGIA**

#### **3.2.3.1 INCIDÈNCIA I MORTALITAT AL MÓN**

La TB és una malaltia transmissible, curable i prevenible que segueix sent un problema de salut pública a nivell mundial. Segons l'últim informe de l'Organització Mundial de la Salut, la TB és una de les principals causes de mala salut i una de les principals causes de mort a tot el món. Fins a la pandèmia del coronavirus (COVID-19), la TB era la principal causa de mort per un sol agent infeccios, situant-se per sobre del VIH/SIDA i les dades indiquen que tant al 2020 com al 2021 la TB va ser la segona causa de mort per un sol agent infeccios, després de la COVID-19. S'estima que al voltant d'una quarta part de la població mundial ha estat infectada amb MT(14,17).

En el seu darrer informe del 2022, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que l'any 2021, a tot el món, aproximadament 10,6 milions de persones (9,9-11 milions) van emmalaltir de TB, observant un augment respecte els 9,9 milions de persones (8,9-11 milions) que van emmalaltir de TB l'any 2020. En comparació amb l'any 2019, al 2020 es van observar petites disminucions en la taxa d'incidència, seguint amb la tendència a disminuir lentament present des de l'any 2000. En canvi, entre 2020 i 2021 la taxa d'incidència de TB va augmentar un 3,6%, revertint les caigudes d'aproximadament un 2% anual durant les dues dècades anteriors. A nivell regional, la taxa d'incidència de la tuberculosi va augmentar entre el 2020 i el

2021 a cinc de les sis regions de l'OMS, excepte a la regió africana de l'OMS (14,17).

Tenint en compte les 6 regions de l'OMS com a unitats geogràfiques, els casos de TB es distribueixen de manera molt poc uniforme. Durant l'any 2021, la majoria de les persones que van desenvolupar TB es trobaven a les regions de l'OMS del Sud-est asiàtic (45%), Àfrica (23%) i el Pacífic occidental (18%), amb proporcions més reduïdes al Mediterrani oriental (8,1%), Amèrica (2,9%) i Europa (2,2%). Els 30 països d'alta càrrega de TB van representar el 87% de tots els casos nous estimats a tot el món, i vuit d'aquests països van representar més de dos terços del total mundial: Índia (28%), Indonèsia (9,2%), Xina (7,4%), Filipines (7,0%), Pakistan (5,8%), Nigèria (4,4%), Bangladesh (3,6%) i la República Democràtica del Congo (2,9%) (17).

A l'any 2021, hi va haver 47 països amb una baixa incidència de TB (<10 casos per 100.000 habitants per any), localitzats majoritàriament a les regions d'Amèrica, Europa i alguns països de les regions del Mediterrani oriental i Pacífic occidental. Per tant, observem que la incidència de TB varia molt entre països, des de menys de cinc a més de 500 casos nous i de recaiguda per cada 100.000 persones per any(17).

Tot i que la TB pot afectar qualsevol persona, independentment de l'edat o del sexe, la càrrega més alta es troba en els homes adults, que van representar el 56,6% de tots els casos de TB el 2021; mentre, les dones adultes representaven el 32,5% i els nens l'11% (17).

El 6,7% dels nous casos de TB de l'any 2021 eren persones que vivien amb el VIH, observant una reducció respecte el 8% de l'any 2020. El percentatge més elevat de casos de TB coinfectats amb el VIH es trobava a països de la regió africana de l'OMS, superant el 50% en algunes parts del sud de l'Àfrica (14,17).

Cal destacar que la pandèmia de la COVID-19 ha afectat a tots els països del món en la seva gestió i maneig de la TB. Ha comportat una reducció en els serveis essencials de TB i ha frenat les intervencions i el progrés cap a la reducció de la incidència de TB. Aquesta situació ha fet que no es puguin assolir molts dels objectius plantejats en la lluita contra la TB.

Degut a l'impacte de la pandèmia de COVID-19 s'ha observat una reducció en el registre i notificació del nombre de persones diagnosticades amb TB. Aquest descens en el nombre de persones diagnosticades amb TB el 2020 i el 2021 suggereixen que el nombre de persones amb TB no diagnosticada i no tractada ha crescut. Conseqüentment, les barreres per l'accés al diagnòstic i al tractament de la TB ha portat a un augment en les morts per TB i més

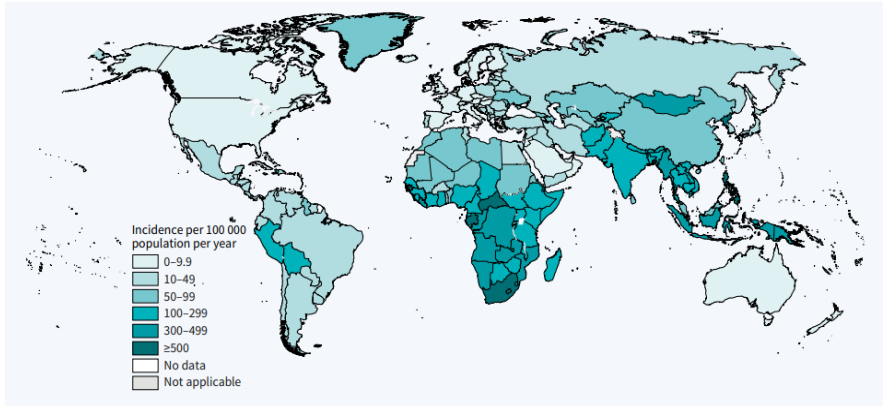
transmissió comunitària de la infecció, la qual pot comportar un augment del nombre de persones que desenvoluparan TB (17).

A nivell mundial, el nombre estimat de morts per TB va augmentar entre el 2019 i el 2021, revertint el descens observat entre els anys 2005 i 2019. S'estima que al 2021 es van produir 1,4 milions de morts entre persones VIH negatives i 187 000 morts entre persones seropositives representant un total d'1,6 milions de morts. La reducció neta del 2015 al 2021 és del 5,9%, aproximadament una sisena part del camí per arribar a la fita de l'estratègia END TB de l'OMS (reducció del 35% del nombre total de morts en comparació amb l'any 2015) (17).

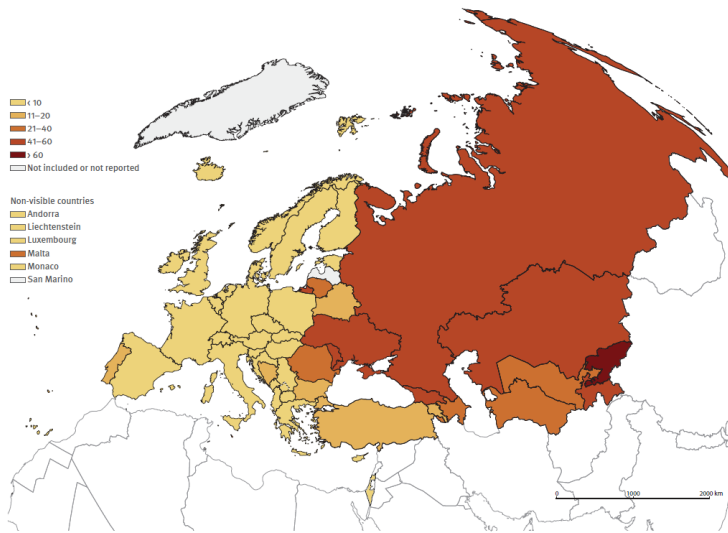
A nivell d'Europa, igual que ha passat a la resta del món, cal tenir present que la pandèmia de COVID-19 ha tingut un impacte en la notificació i registre de nous casos de TB. Per tant, les dades de l'any 2020 s'han d'analitzar i interpretar amb precaució i sempre tenint en compte aquest esdeveniment.

En el seu darrer informe anual, l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) exposa que durant l'any 2020 es van notificar 163.602 casos incidents de TB a 51 dels 53 països de la Regió, els quals representen el 71% dels casos nous i de recaiguda estimats per aquest període de temps. Hi ha hagut una disminució del 24% dels casos nous i recaigudes notificats entre l'any 2019 i el 2020 degut a l'impacte de la pandèmia de la COVID-19 en la detecció i notificació de casos de TB. S'estima que el nombre total de casos nous i recaigudes durant l'any 2020 va ser 231000 (201.000-264.000), el qual equival a una incidència de 25 casos (22-28) per 100000 habitants. Igual que succeeix a nivell mundial, la distribució dels casos a la regió europea no és homogènia, trobant al voltant del 84% dels casos estimats de TB als 18 HPC (high priority countries), on la incidència estimada de TB va ser de 47 casos per 100.000 habitants (18).

S'estima que, durant l'any 2020, hi va haver 21.000 morts per TB en persones VIH negatives, que equival a 2,3 morts (2,2-2,4) per 100.000 habitants. Entre els anys 2011 i 2020 la mortalitat per TB a la regió europea ha disminuït en un 54%, passant de 4,9 a 2,3 morts per 100.000 habitants. Tot i així, per primera vegada en les últimes dues dècades la mortalitat per TB s'ha estabilitzat entre els anys 2019 i 2020 com a conseqüència de les interrupcions dels serveis dedicats a la TB causades per la pandèmia de la COVID-19, que ha portat a un augment dels casos de TB no diagnosticats i no tractats, problemes de seguiment dels casos i un augment de la mortalitat (18).



**Figura 3. Incidència estimada de TB en casos per 100.000 habitants a nivell mundial, 2021.** Font: Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (17)



**Figura 4. Taxes de notificació de nous casos i recaigudes de TB per 100.000 habitants a la regió europea, 2020.** Font: European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022(18)



### **3.2.3.2 INCIDÈNCIA I MORTALITAT A ESPANYA**

Espanya també s'ha vist afectada per la pandèmia de la COVID-19, amb totes les seves conseqüències. S'ha demostrat que la pandèmia de la COVID-19 ha comportat canvis en la gestió i l'atenció de la TB. Algunes de les conseqüències de la pandèmia ha estat l'augment de la transmissió domèstica a causa de les mesures anti-COVID-19 i sembla que podria haver augmentat el retard diagnòstic (19). Tot i així, s'estima que durant l'any 2020 hi va haver un total de 3.400 (2.900-3.900) casos incidents de TB, els quals representen una incidència de 7.3 (6.2-8.4) casos per 100.000 habitants. Pel que fa a la mortalitat, s'estima que hi ha hagut 250 (250-260) morts en persones VIH negatives mentre estaven en tractament de la TB, la majoria per causes no relacionades amb la TB però que equival a 0.54 (0.53-0.55) morts per 100.000 habitants (18)

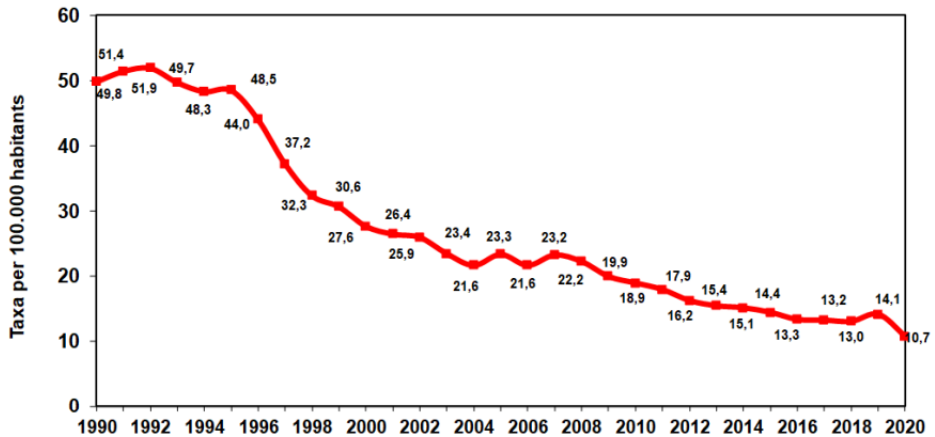
Es pot dir que la situació a Espanya en relació a la TB ha millorat de manera notable al llarg de les últimes dècades. Des de l'any 2005 fins al 2020 s'ha observat una disminució dels nous casos de TB arribant a taxes d'incidència menors a 10 casos per 100.000 habitants, límit superior per a ser considerat com un país de baixa incidència (20). Però de nou les dades han de ser interpretades amb cautela doncs si mirem per col·lectius vulnerables, aquestes xifres son any rere any molt altes.

### **3.2.3.3 INCIDÈNCIA I MORTALITAT A CATALUNYA I BARCELONA**

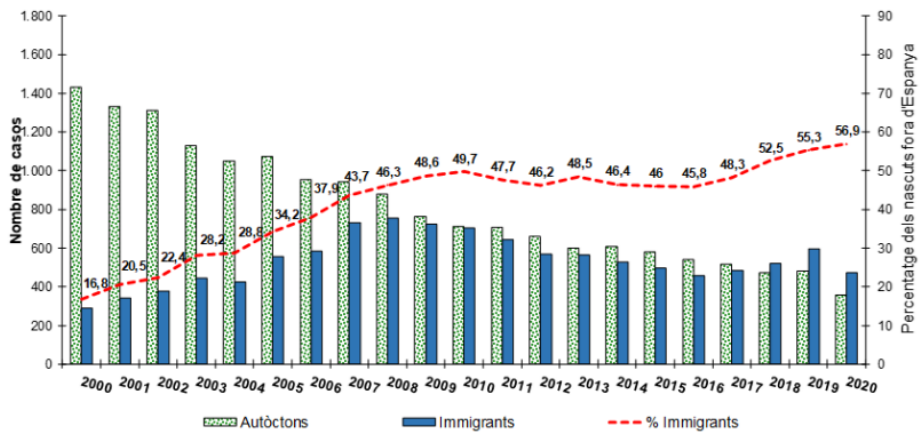
A nivell de Catalunya, l'impacte de la COVID-19 ha anat en la mateixa direcció que a nivell europeu i mundial. La pandèmia ha comportat canvis d'organització i gestió de la malaltia, que han suposat canvis en la prestació dels serveis sanitaris destinats a la TB, així com en els serveis de vigilància, prevenció i control de la TB.

Entre els anys 2008 i 2016, la disminució anual mitjana de la taxa d'incidència (TI) va ser d'un 6%, mentre que entre els anys 2017 i 2018 aquesta disminució es va situar al voltant de l'1,2%, observant un estancament de la disminució observada. L'any 2019, en canvi, es va observar un augment del 8,5% amb una taxa d'incidència de 14,1 casos per 100000 habitants. Degut a la pandèmia, la taxa d'incidència de l'any 2020 va disminuir un 24,1% respecte al 2019, observant una taxa d'incidència de 10,7 casos per 100000 habitants; una de les hipòtesis indica que podria ser degut a problemes d'infradiagnòstic i/o d'infranotificació dels casos de TB (21). Aquesta disminució de la taxa d'incidència s'ha observat tant en població autòctona com immigrant, sent les

incidències sempre 5-6 vegades superiors entre la població immigrant de Catalunya (29,8 casos per 100000 habitants) comparat amb la població autòctona (5,8 casos per 100000 habitants)(22,23).



**Figura 5. Evolució de la incidència de TB, Catalunya, 1990-2020.** Font: Mendioroz J, Pequeño S, López M, Martínez H, Sicart E, Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (XVEC). La tuberculosi a Catalunya l'any 2020. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona, 2022. (23)



**Figura 6. Evolució del nombre de casos de TB segons el lloc de naixement del malalt, Catalunya, 2000-2020.** Font: Mendioroz J, Pequeño S, López M, Martínez H, Sicart E, Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (XVEC). La tuberculosi a Catalunya l'any 2020. Subdirecció General de Vigilància i

Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona, 2022. (23)

L'ECC també s'han vist fortament afectats per la COVID-19, observant una disminució del percentatge d'ECC realitzats durant l'any 2020. S'ha passat d'una realització d'ECC en el 91,7% dels casos amb TBP bacil·lífera a l'any 2019 a un 70,9% a l'any 2020. També s'observen pitjors resultats en el tractament, passant d'un 84,6% dels casos amb tractament completat a l'any 2019 a un 79,1% dels casos a l'any 2020(22,23).

Tant a Catalunya com a Barcelona, la pandèmia de COVID-19 ha tingut un gran impacte en diferents aspectes de l'atenció a la TB. Les mesures preventives que es van aplicar i la disminució de recursos i de personal destinat a la TB van portar a una disminució en l'accés als serveis de diagnòstic, tractament i seguiment de la TB. Aquesta situació pot haver comportat una disminució en el diagnòstic i notificació de nous casos de TB, una disminució de les visites presencials, un augment de l'incompliment o la interrupció del tractament, un augment de les resistències antibiòtiques i una disminució del percentatge d'èxit del tractament. Les hipòtesis sobre les conseqüències de la COVID-19 també fan referència a un possible augment en el retard diagnòstic i, per tant, a casos amb manifestacions clíniques més avançades i a un inici del tractament amb retard. Per altra banda, la disminució de la capacitat dels laboratoris i dels professionals disponibles, també hauria pogut comportar una reducció en les proves de laboratori de diagnòstic i de sensibilitat d'antibiòtics. Cal afegir també l'impacte que va tenir la pandèmia en els serveis de vigilància epidemiològica que van veure afectades les seves tasques de vigilància i seguiment epidemiològic i d'aplicació de mesures de prevenció. Aquest impacte es podria veure reflectit en un retard en la notificació dels casos de TB, una disminució dels ECC realitzats, la interrupció en el seguiment dels casos, pèrdua d'un major nombre de casos amb TB, una disminució dels cribratges i tractaments de la ITL i una disminució dels tractaments directament observats (TDO). Tot això, s'ha vist agreujat per les desigualtats socials i en aquells grups i col·lectius més vulnerables i amb més barreres d'accés al sistema sanitari (22,24).

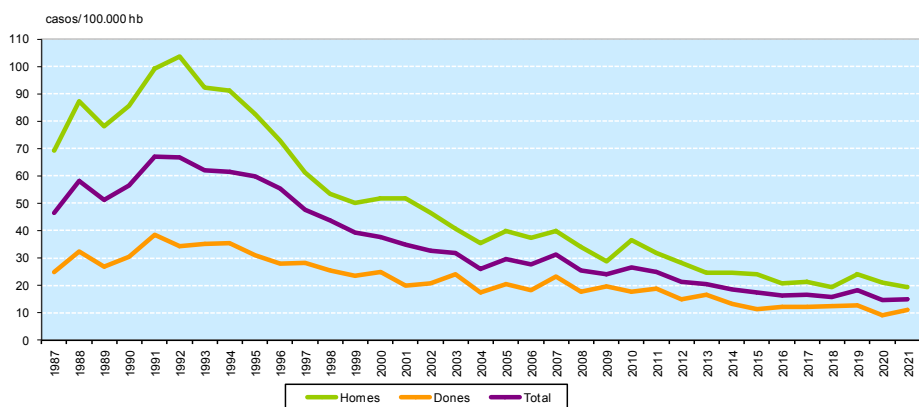
Per una altra banda, algunes de les mesures derivades de la pandèmia de COVID-19 podrien haver contribuït a una reducció de la transmissió de la TB: la utilització de la mascareta, les mesures de distanciament social o les restriccions en la mobilitat. Tot i així, s'ha vist que el propi confinament va

afavorir una major transmissió de la infecció tuberculosa entre els convivents (24).

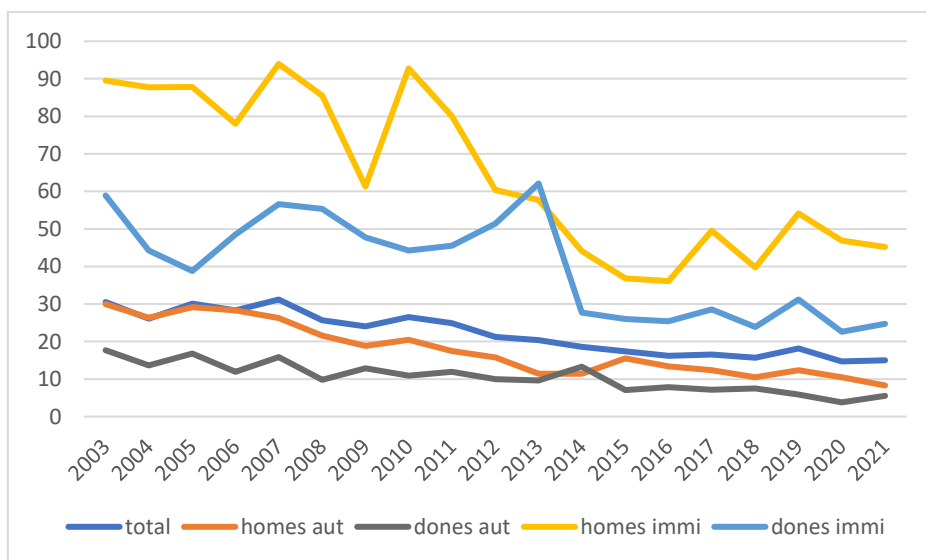
Pel que fa a la ciutat de Barcelona, l'any 2020 es van notificar 242 casos de TB residents a la ciutat, el que representa una taxa d'incidència de 14,7 casos per 100.000 habitants. S'observa doncs una disminució de la incidència del 19% respecte el 2019 (25).

Tot i que la incidència de la TB a Barcelona ha anat evolucionant amb una tendència decreixent, als darrers anys abans de l'arribada de la COVID-19 es va observar un estancament de la incidència al voltant dels 16 casos per 100.000 habitants. Per tal d'assolir l'objectiu marcat per l'OMS per acabar amb la TB, s'hauria de disminuir la mortalitat un 95% i la incidència un 90% de cara a l'any 2035 respecte als valors de l'any 2015. En el context de la ciutat de Barcelona voldria dir assolir incidències de 13,9 casos/100.000 habitants per a l'any 2020, valor al qual no s'ha arribat tot i les implicacions de la pandèmia en la notificació i registre de casos.

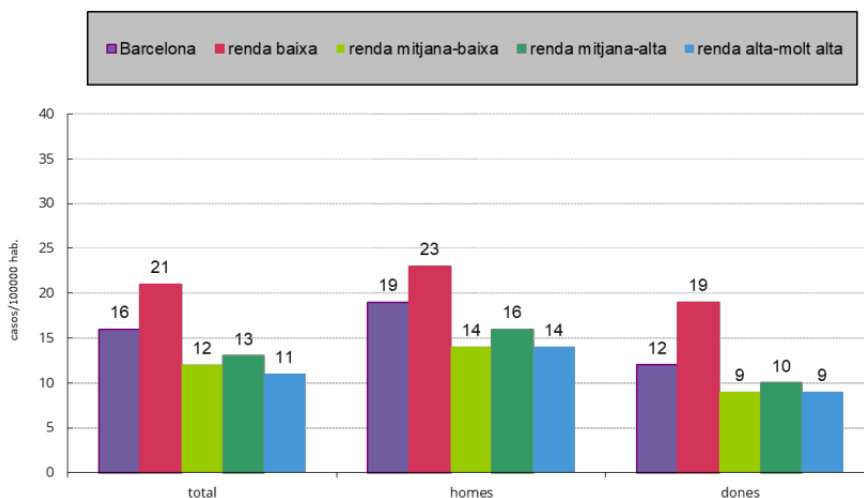
A Barcelona s'observen grans diferències entre districtes i barris, per país d'origen, sexe i per renda familiar disponible (figures 5, 6 i 7). Tant a Barcelona com a Espanya, hi ha un major percentatge de casos de TB entre la població immigrant que entre la població autòctona i per tant, s'observen incidències superiors en aquest grup de població (26). L'any 2020, el percentatge de TB en població immigrada arribava al 64,3% dels casos, amb una taxa d'incidència 5 vegades major que la població autòctona (25). Entre el col·lectiu de persones immigrants s'observa una alta proporció de pacients traslladats o perduts durant el seguiment. En canvi existeix un major percentatge de mortalitat durant l'episodi de la TB entre població autòctona donat que acostumen a ser persones grans amb moltes comorbiditats, tractaments immunosupressors o problemes d'immunosenesescència (27).



**Figura 7. Evolució de la tuberculosi per sexe, Barcelona, 1987-2021.** Font: Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Barcelona (PPCTB). Agència de Salut Pública de Barcelona.



**Figura 8. Incidència de la tuberculosi per sexe, segons país de naixement, Barcelona, 2003-2021.** Font: Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Barcelona (PPCTB). Agència de Salut Pública de Barcelona.



**Figura 9. Incidència de TB segons índex de renda disponible del barri i sexe, Barcelona, 2018.** Font: Orcau A, Millet JP, de Andrés A, Avellanés I, Clos R, Cunillé M, Fornés LI, Estruga LI, Gorrindo P, Masdeu E, Palau P, Ricart M, Ros M, Rovira G, Santomà MJ, Simón P, Hernández A, Prieto R, Artigas A, Marcos I, Rius C. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2018. Barcelona: Agencia de Salut Pública de Barcelona; 2018 (27).

A la ciutat de Barcelona, l'any 2020 es va observar una reducció del 35% en la realització dels ECC, sobretot comunitaris i una baixa proporció dels ECC realitzats es van fer a col·lectius vulnerables com les persones usuàries de drogues injectades (UDI), les persones immigrants o les persones sense llar. Recentment s'ha vist que els ECC durant el 2021 han pujat des del 50 al 60%. Per altra banda, es va veure al 2020 una interrupció en la realització de cribratges de TB i ITL en poblacions de risc. Finalment, encara que en un principi semblava que hi hauria un menor compliment del tractament i un augment en les morts i casos perduts, les dades més recents han demostrat que durant la COVID-19 no ha disminuït l'èxit en el tractament ni han augmentat les morts ni les pèrdues de seguiment, en comparació amb el període 2015-2019 (25).

A Barcelona, com passa a les grans ciutats, trobem una major incidència a la ciutat que al propi país. Això podria ser degut a l'elevada presència a les grans ciutats de grups de risc com a immigrants, UDI, indigents o persones amb VIH (28,29) a més a més de l'existència de major concentració de població amb estructures socials més complexes.

### **3.2.3.4 PROGRAMA DE PREVENCIÓ I CONTROL DE LA TUBERCULOSI DE BARCELONA**

La ciutat de Barcelona compta amb el Programa de Prevenció i Control de la TB de Barcelona (PPCTB) des de l'any 1987, que té com a objectiu principal la reducció de la incidència de TB a la ciutat. Des de la seva creació, les infermeres de salut pública treballen per realitzar el seguiment dels pacients i l'estudi dels contactes. Degut a un augment de persones immigrants de països d'alta càrrega de TB, l'any 2003 es van incorporar al programa els agents comunitaris de salut per donar suport al seguiment de casos i estudi de contactes entre els col·lectius de persones immigrants (30). A partir de l'any 2007, es va establir un nou model organitzatiu a partir de la creació de 5 unitats clíniques de TB (UCTB), situades als 4 grans hospitals de la ciutat i a la unitat especialitzada en TB de Vall d'Hebron-Drassanes. Es tracta d'un canvi bàsicament organitzatiu que va consistir a centralitzar les activitats de prevenció i control de la malaltia a les cinc UC i a millorar els circuits de derivació i la comunicació entre els diferents serveis sanitaris. A més, es va augmentar el personal dedicat a la TB a les UC a través de la incorporació de la infermera gestora de casos (31). Actualment la majoria de pacients amb TB de la ciutat son diagnosticats, tractats i seguits en les 5 unitats clíniques de TB de la ciutat (27). La ciutat de Barcelona i la resta de Catalunya també compta des del 1993 amb un centre sociosanitari de Tractament Directament Observat (TDO), Serveis Clínics, on ingressen aquells pacients socialment vulnerables o amb criteris de poca adherència al tractament i els casos amb TB multidrogo resistent (MDR). Serveis Clínics, proveeix, a més, serveis de tractament directament observat ambulatori (ETODA) per a pacients amb factors de risc d'incompliment a nivell comunitari per a part del territori.

## Programa de Control de la TB a Barcelona



**Figura 10. Resum dels components i les actuacions del Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Barcelona (PPCTB).** Font: Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Barcelona (PPCTB). Agència de Salut Pública de Barcelona.

### 3.2.4 FACTORS DE RISC I DETERMINANTS SOCIALS

Als països amb incidències de TB més baixes, la TB es concentra en grups de risc específics com ara persones immigrants provinents de països d'alta incidència, persones amb factors de risc social com el sensellarisme i persones que han estat en contacte amb un pacient de TB (32). Hi ha diferents grups de persones amb un major risc de desenvolupar la malaltia, que es podrien classificar en: individus infectats recentment; pacients amb condicions clíniques que augmenten el risc de progressió, en general per deficiència del sistema immunitari; i persones que viuen en condicions socioeconòmiques desfavorables. Els individus infectats recentment són els contactes íntims de pacients amb TB contagiosos, conversos de la PT en els 2 anys anteriors, sobretot el primer any, immigrants recents (<5 anys) de països amb alta càrrega de TB, nens menors de 5 anys, sobretot en els primers 2 anys de vida, adolescents i adults joves amb una PT positiva, i residents i empleats de llocs



que congreguen a pacients d'alt risc de tenir TB com hospitals, refugis per a persones sense llar, centres correccionals i presons (15,33).

Els grups de persones amb condicions clíniques que poden afectar al sistema immunitari i, per tant, facilitar la progressió de la TB són persones infectades pel VIH, pacients amb TB prèvia o lesions fibròtiques no tractades, usuaris de drogues per via parenteral, pacients tractats amb antagonistes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), tractament mantingut amb corticoides i altres immunodepressors, diabetis mellitus, silicosis, malaltia renal greu, baix pes corporal, desnutrició, trasplantaments d'òrgans, càncer de cap i coll, tractament especialitzat per a l'artritis reumatoide o la malaltia de Crohn, consum de risc d'alcohol i tabac i altres situacions clíniques (15,33,34). Les persones infectades pel VIH tenen 18 vegades més probabilitats de desenvolupar TB activa, les persones amb desnutrició presenten un risc tres vegades major, i el consum de risc d'alcohol i tabac augmenten el risc de contraure la TB 3,3 i 1,6 vegades respectivament (10).

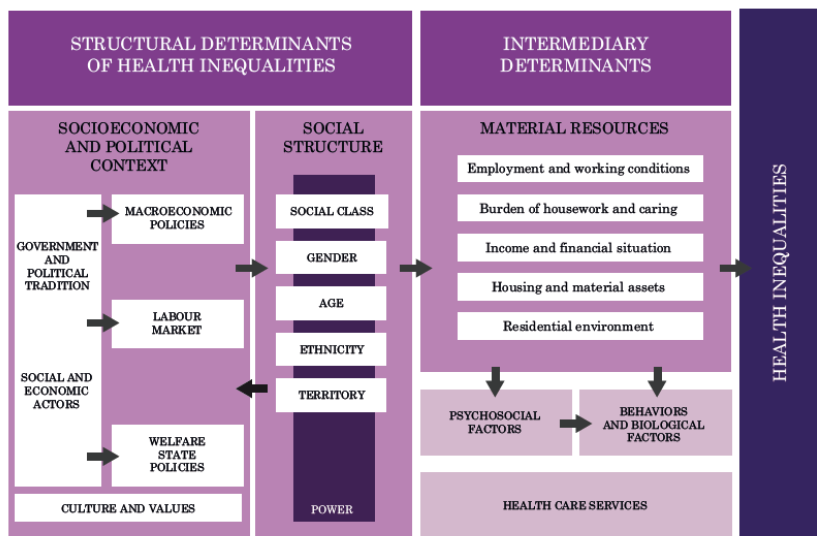
Un altre grup de risc són els infants menors de 5 anys, els quals tenen una major probabilitat d'infectar-se i de desenvolupar la malaltia en cas d'infectar-se. A més la progressió de ITL a TB és molt més ràpida en aquestes edats (35). El seu estat immunitari fa que puguin tenir un pitjor pronòstic si no es diagnòstica i es tracta a temps.

Les males condicions de vida i de treball també estan associades a un alt risc contraure la TB. Els nivells d'ingressos per càpita i la desigualtat d'ingressos són predictors importants de l'epidemiologia de la TB als països europeus. De fet, la TB està fortament relacionada amb la pobresa. L'associació entre la TB i la pobresa està mediada per diferents factors com l'amuntegament, l'habitatge mal ventilat, la desnutrició, el tabaquisme, l'estrès, la privació social i el dèficit de capital social (36,37).

En entorns urbans, la càrrega de TB cada vegada es troba més acumulada en els grups més vulnerables i desafavorits socioeconòmicament (38). L'augment del risc de TB observat en poblacions vulnerables prové de diversos determinants socials que actuen a diferents nivells i que habitualment s'agreugen mútuament. Aquests inclouen barreres econòmiques, barreres culturals o barreres lingüístiques. L'estatus socioeconòmic, les condicions ambientals i d'habitatge deficientes, el sensellarisme, la inseguretats alimentària i l'empresonament semblen predisposar a les persones a desenvolupar la TB (38,39).

La TB, com la resta de malalties tant transmissibles com no transmissibles està directament influenciada per les desigualtats socials. Les desigualtats socials en salut són diferències injustes i evitables en la salut entre els diferents grups de la població definits pels seus aspectes socials, econòmics, demogràfics o geogràfics. Aquestes desigualtats són el resultat de la diferència en la distribució de les oportunitats i els recursos relacionats amb la salut que tenen les persones. Els col·lectius més desafavorits socialment presenten pitjors condicions de vida i de treball i aquestes desigualtats porten a una pitjor salut entre aquests col·lectius. El model sobre els determinants de les desigualtats en salut proposat per la Comissió per a la Reducció de les Desigualtats Socials en Salut a Espanya mostra que hi intervenen dos elements principals: factors estructurals i factors intermedis (figura 11) (40). Els factors estructurals estan formats pels contextos socioeconòmics i polítics i l'estructura social, i tenen a veure amb les eleccions, les prioritats polítiques dels governs, les corporacions i les diferents forces socials. L'estructura social inclou els diferents eixos de desigualtat (classe social, gènere, edat, ètnia i territori) que posen en evidència l'existència de desigualtats en salut a causa de les diferències de poder, prestigi i accés als recursos. L'estructura social determina les desigualtats en els factors intermediaris, que al seu torn determinen les desigualtats en salut. Tant els factors estructurals com els recursos materials són les causes més globals del que s'han anomenat els "determinants socials de la salut" (40,41).

En relació a la TB, els determinants socials de la salut juguen un paper molt important en la distribució de la malaltia, ja que, com ja s'ha mencionat, aquesta es troba concentrada de forma desproporcionada en col·lectius socialment desafavorits.



**Figura 11. Marc conceptual dels determinants de les desigualtats en salut.**  
 Font: Comissió per a la Reducció de les Desigualtats Socials en Salut a Espanya, 2012 (40)

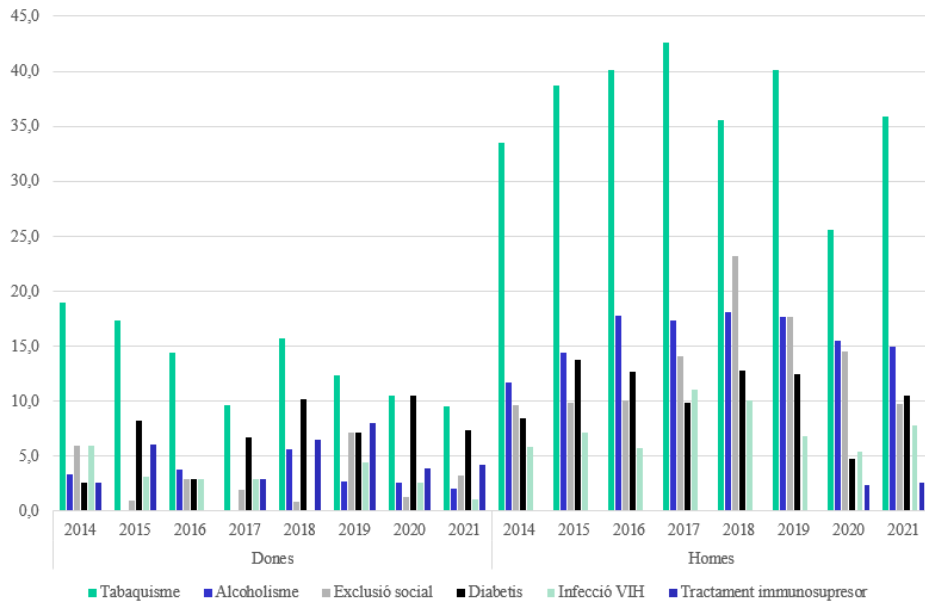
Un altre col·lectiu vulnerable amb nombrosos factors de risc són les persones immigrants recentment arribats de països amb una alta endemicitat que sovint es congreguen en comunitats desfavorides dins de ciutats riques. Les comunitats aïllades desfavorides en entorns més rics constitueixen un repte per al control de la TB, ja que s'hi acumulen diversos determinants socials de risc que tenen un impacte en el desenvolupament de la TB. (36) Entre els factors causants de les desigualtats en salut hi trobem les circumstàncies migratòries o la ètnia. Tot i que moltes vegades les persones immigrants arriben al nou país amb una bona salut, es produeix una ràpida davallada de la salut deguda a les desigualtats en salut tant acumulades del lloc d'origen com al lloc de destinació on s'exposen a males condicions de vida, riscos laborals, dificultats, discriminació, a més dels impactes psicològics d'una migració forçada (42). Tots aquests factors augmenten la vulnerabilitat de les persones immigrants, empitjorant la seva salut i augmentant la seva vulnerabilitat a malalties com la TB. Altres determinants com les experiències personals, les creences i les actituds associades a la TB o l'estigma, afecten directament en el comportament envers la cerca per a l'atenció a la seva salut i en la manera d'afrontar la TB. La distància o dificultats per accedir als serveis de salut, i la manca de confiança, comprensió o respecte al sistema també

tenen un impacte en les actuacions envers la malaltia. Els retards en la cerca d'atenció porten a un major retard diagnòstic i per tant a una major progressió de la malaltia i a un major risc de transmissió comunitària (36).

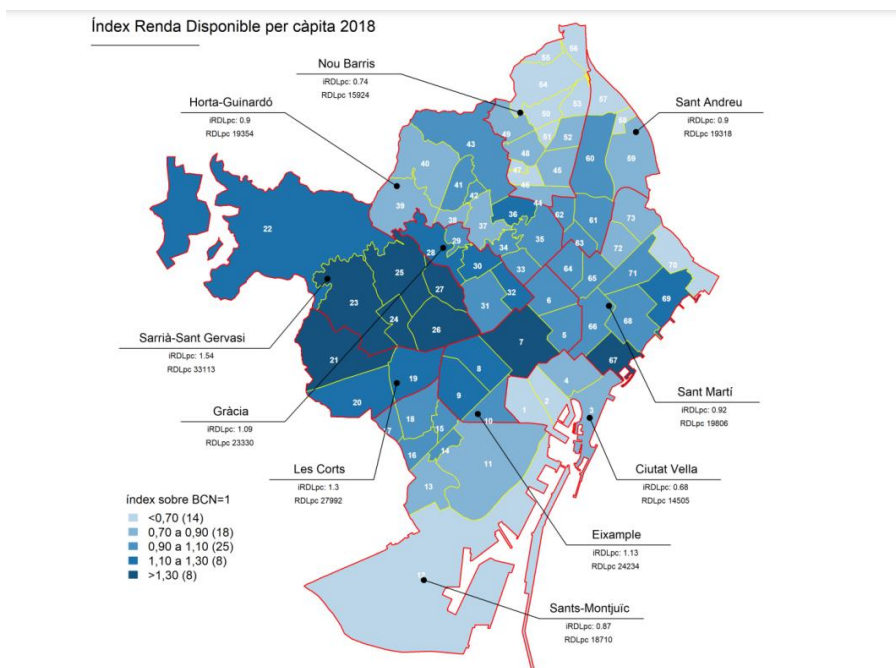
Tots els determinants i factors de risc mencionats afecten a tots i cada un dels estadis de la història de la malaltia: exposició a la TB, infecció, desenvolupament de la malaltia, adherència al tractament, curació i recidiva o reinfecció (37).

A Catalunya els factors de risc més prevalents de la malaltia tuberculosa durant l'any 2020 van ser la precarietat social (31%), el consum de risc de tabac (28,4%) i alcohol (11,1%). Tots aquests factors van ser més freqüents en els homes que en les dones. Entre les persones autòctones i les immigrants, el factor de risc amb una diferència de prevalences més marcada va ser la precarietat social, on la proporció de casos va ser més de deu vegades superior en les persones immigrants. A més, els nous casos de TB es van concentrar, majoritàriament, en la població nouvinguda, amb una taxa d'incidència cinc vegades superior a la taxa de la població autòctona (23).

Pel que fa a Barcelona, durant els darrers anys, els factors de risc més freqüents han estat el consum de risc de tabac i d'alcohol i l'exclusió social, sempre més presents en homes que en dones (figura 12), observant també una major incidència de TB en les persones immigrants (figura 8). A més, la ciutat, presenta una distribució desigual de la renda familiar disponible, la qual explica les desigualtats socioeconòmiques presents entre la població de la ciutat (figura 13) (43). Això també es veu reflectit en la incidència de TB, observant majors taxes de incidència en aquells barris més desafavorits econòmicament (figura 9).



**Figura 12. Factors de risc de TB en percentatge segons sexe, Barcelona, 2014-2021.** Font: Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Barcelona (PPCTB). Agència de Salut Pública de Barcelona.



**Figura 13. Índex de renda disponible per càpita, Barcelona, 2018.** Font: Oficina municipal de dades, departament d'anàlisi. La renda de les llars a Barcelona. Distribució per districtes, barris i seccions censals. 2018. Ajuntament de Barcelona. 2021 (43)

Al voltant del 85% de les persones que desenvolupen TB es poden tractar amb èxit amb un tractament de fàrmacs durant 6 mesos i es poden utilitzar esquemes de 3 a 9 mesos per tractar la ITL. La cobertura sanitària universal (CSU) és necessària per garantir que totes les persones amb TB puguin accedir tant al diagnòstic com als tractaments (14).

Tot i que les actuacions de vigilància, prevenció i control, les mesures clíniques i la recerca biomèdica contribueixen de manera significativa a la curació i disminució de la TB, no són suficients per arribar a la eliminació de la TB. Cal complementar-ho amb una resposta més holística que abordi els determinats socials i ambientals de la malaltia. S'estima que reduir la pobresa extrema i ampliar la protecció social pot reduir la incidència de la TB fins a un 84,3% (44).

### **3.2.5 LA TUBERCULOSI EN POBLACIONS VULNERABLES**

#### **3.2.5.1 LA TUBERCULOSI EN CONTACTES DE PERSONES AMB TUBERCULOSI PULMONAR**

La ITL es dona quan una persona ha estat exposada a MT i el micobacteri roman de forma latent a l'organisme sense desenvolupar la malaltia. Les persones amb ITL no tenen signes ni símptomes ni capacitat per transmetre i infectar a altres persones. S'estima que entre un quart i un terç de la població mundial està infectada amb MT, i per tant, en risc de desenvolupar TB activa i de poder transmetre la TB a la comunitat (45). Els contactes de persones amb TB tenen més risc d'infectar-se i de desenvolupar posteriorment TB que la població general. Això és especialment cert entre els contactes de persones amb TB pulmonar bacil·lífera (46). S'ha demostrat que entre el 5 i el 10% de les persones amb ITL desenvoluparan la malaltia activa de la TB al llarg de la seva vida. El risc és més alt durant els dos primers anys després de la infecció i disminueix gradualment. Altres factors també poden augmentar el risc de desenvolupar TB, el més important és l'estat immunològic (47–49). Els estudis realitzats a països amb baixa incidència de TB mostren una gran heterogeneïtat en el percentatge de contactes amb ITL que acaben

desenvolupant la malaltia. Alguns descriuen un risc de desenvolupar TB durant els 5 anys posteriors a la infecció de fins al 9,5% o el 15% (50–53).

La transmissió de la TB es veu facilitada pel retard diagnòstic dels casos amb TB activa. Si una persona amb TB no es tracta, pot arribar a transmetre el MT a entre 10 i 15 persones a l'any. La transmissió i l'aparició de casos secundaris en els contactes de nous pacients de TB depèn de les característiques de la font d'infecció i del grau de contagiositat del cas índex, de la duració i de les característiques del lloc d'exposició i també de les característiques dels contactes. Una de les estratègies per reduir la transmissió de la malaltia és la cerca activa de casos amb TB i de persones amb ITL. Per tal d'identificar a aquelles persones amb ITL i evitar l'aparició de TB es realitza l'ECC dels casos amb TB i se'ls administra TITL (47,54). S'ha determinat que l'ECC és efectiu tant per detectar persones amb ITL com amb TB activa (46,55). La realització dels ECC té com a objectius reduir la morbiditat i la mortalitat en els contactes mitjançant la detecció i el tractament de nous casos de TB, eliminar la transmissió del micobacteri tuberculós mitjançant la detecció de fonts d'infecció i contribuir a l'eliminació de la TB en la població mitjançant la detecció i el tractament de noves infeccions en els contactes de risc (48). Com ja hem explicat, la identificació de contactes infectats es fa amb la prova de tuberculina o reacció de Mantoux i per tècniques de detecció de l'interferó gamma (IGRA).

A nivell mundial, una de les estratègies de l'OMS és la prevenció de la TB activa mitjançant el TITL. Tanmateix, la prevenció de la TB entre els contactes amb ITL depèn de l'acceptació i la finalització del tractament. A nivell mundial, l'eficàcia dels tractaments disponibles actualment oscil·la entre el 60% i el 90% en funció de l'adherència (47,56). A més, el TITL presenta una sèrie de barreres que poden impedir la seva implementació o finalització, sobretot en països d'alta càrrega de TB: les proves diagnòstiques utilitzades tenen un valor predictiu baix i es tracta de tractaments de llarga durada i amb mala tolerabilitat. En països de baixa incidència es disposa de noves eines, tant proves diagnòstiques més precises com tractaments més curts i més ben tolerats, que faciliten la implementació i l'adherència al TITL. Tot i així, encara es poden optimitzar les eines actuals per avançar cap a l'eliminació de la TB (57).

Pel que fa a Espanya, l'ECC també és un element nuclear per a la prevenció i el control de la TB que permet estudiar i interrompre la cadena de transmissió de la malaltia des de la identificació del cas índex. La finalitat d'un ECC és identificar i diagnosticar a les persones exposades recentment infectades o

malaltes i proporcionar tractament precoç i un seguiment adequat a cada cas. L'objectiu del "Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España" és realitzar l'ECC al 100% dels casos amb TB pulmonar i pleural (16).

A aquells contactes amb ITL se'ls administra TITL per evitar que la infecció derivi a malaltia clínicament activa. El tractament es realitza una vegada descartades la malaltia tuberculosa i l'existència de malaltia hepàtica, consum nociu o addicció a l'alcohol o hipersensibilitat als fàrmacs que s'utilitzen. Aquest tractament es fa una única vegada per a la mateixa infecció i habitualment té una durada de tres a nou mesos segons la pauta (16).

A nivell de Catalunya, igual que a Espanya, l'ECC és un dels aspectes claus entre les activitats de prevenció i control de la TB i es realitza sempre davant la sospita o confirmació d'un cas de TB pulmonar o laríngia. També en el cas de sospita d'infecció recent com per exemple la TB en menors o alguns casos de TB pleural on s'indica un ECC ascendent tot cercant la font d'infecció. La política d'actuació és avaluar i prioritzar els contactes segons les característiques del cas índex i el risc de progressió a malaltia tuberculosa del contacte (48). Durant l'any 2020, a Catalunya es va efectuar ECC en el 64,9% dels casos de TB pulmonar, percentatge inferior al registrat l'any 2019 (79,3%), que ascendeix fins al 70,9% en els casos de TB pulmonar bacil·lífera. El TITL està indicat en aquells contactes recents amb un malalt amb TB i amb diagnòstic d'infecció, especialment si és menor de 65 anys, i en persones seropositives per al VIH i amb la PT negativa, que pertanyin a col·lectius d'alta prevalença d'infecció. L'objectiu del TITL és disminuir el risc d'aparició de la malaltia en un futur. El tractament no genera immunitat per a infeccions futures i la seva eficàcia depèn sobretot del compliment (23,48).

Pel que fa a Barcelona, tots els casos diagnosticats de TB es notifiquen al PPCTB que avalua i prioritza l'ECC segons la contagiositat del cas índex, la durada de l'exposició, les característiques del lloc on s'ha produït l'exposició i el risc de desenvolupar TB. Els casos amb TB pulmonar i bacil·loscòpia positiva són prioritaris per fer l'ECC. Els contactes es classifiquen en íntims (contacte diari major o igual a 6 hores), freqüents (almenys una hora diària), contactes no diaris d'un mínim de 6 hores setmanals i contactes esporàdics. Aquesta informació es creua amb el risc de desenvolupar TB per crear grups d'alta, mitjana i baixa prioritat (48).

Existeixen diferents estratègies per augmentar el cens i cribratge de contactes. A la ciutat de Barcelona, l'any 2007 es va organitzar l'assistència de la TB en 5 UCTB amb una coordinació molt estreta entre el personal de les UCTB i infermeria de salut pública. Aquesta reorganització va portar a un augment



del 49,4% al 56,5% de contactes amb TITL, i el seu compliment va passar del 64,1% al 80,7% (31).

### **3.2.5.2 LA TUBERCULOSI RECURRENT**

A la regió europea, durant l'any 2020 hi va haver un total de 36.098 recurrències, és a dir, casos que ja havien estat prèviament tractats i curats de TB i tornen a tenir un nou episodi. Això representa un 18,1% del total de casos. Pel que fa a Espanya, hi va haver 95 casos tractats prèviament, per tant les recurrències representaven un 3,1% dels casos (18).

No tots els pacients que han realitzat i acabat el tractament de manera exitosa mantenen l'estat de curats al llarg del temps. Aquelles persones que s'han curat d'un episodi de TB anterior tenen un major risc de tornar a tenir la malaltia, és a dir, de tenir una recurrència, que la resta de la població. Una recurrència de TB es defineix com un episodi de TB en persones que ja han estat tractades i curades d'un altre episodi de la malaltia (58–60). Si un episodi de TB succeeix després d'un any o més de la curació de l'episodi anterior ja es considera un nou cas de TB i, per tant, una recurrència. S'ha observat que una proporció prou significant de les persones curades de TB tenen una recurrència, de fet, la incidència de TB entre aquelles persones que han tingut episodis de TB anteriors és molt més elevada que entre la població general (58,61,62).

Una recurrència de TB pot ser deguda a un recreixement o reactivació de la mateixa soca de MT que va provocar l'episodi anterior de TB, conegut com a recaiguda, o deguda a una reinfecció per una soca diferent. Tot i que en els països de baixa incidència és on es dona un menor percentatge de recurrències de TB, en aquests països la major part de les recurrències són degudes a recaigudes, és a dir, reactivacions d'episodis de TB curats prèviament. El predomini de la reactivació sobre la reinfecció indica pràctiques de salut pública d'alta qualitat i un baix risc de transmissió local. En canvi, als països d'alta càrrega de TB la causa principal de les recurrències són reinfeccions per noves soques, ja que hi ha més exposició i transmissió de la malaltia (58,63).

Les tècniques moleculars tradicionals permeten estudiar les cadenes d'ADN de les mostres de cada episodi, per observar la concordança del nombre de bandes de la soca de MT i saber de manera més precisa en, si el nou episodi de TB es deu a una recaiguda de la mateixa TB, el que s'entén també per reactivació endògena, o a una sobreinfecció per una soca de MT diferent, el

que es coneix com a reinfecció exògena. A més permeten definir millor els brots de TB en identificar la mateixa soca en diferents casos, un aspecte també fonamental per conèixer bé l'epidemiologia de la malaltia (63). La incorporació en un futur de tècniques moleculars modernes com la seqüenciació genòmica completa (WGS) suposarà un important canvi no només per a la detecció de les diferents soques circulants i la identificació de les cadenes de transmissió sinó també per a la detecció de brots epidèmics i de recidives o recurrències. Sense dubte modificarà també la manera de realitzar el ECC.

Els factors associats a la recurrència inclouen el consum de risc de drogues, inclòs el tabac, la TB pulmonar bacil.lifera, la TB pulmonar cavitària, la resistència al tractament, el VIH, la desnutrició i altres comorbiditats com la diabetis o malalties que debiliten el sistema immunitari. En entorns de baixa incidència la mala adherència al tractament antituberculós és un factor de risc per a la recurrència de la malaltia (64–69). Tot i així, segueixen sent una incògnita les causes de les recurrències en els diferents països i en cada un dels contextos i col·lectius.

### **3.2.5.3 LA TUBERCULOSI EN INFANTS**

La TB és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat infantil a tot el món. S'estima que un 11% dels casos de TB que es van donar a nivell mundial durant l'any 2020 (9,9 milions de casos) van ser en nens menors de 15 anys. Pel que fa al nombre de morts per TB entre persones VIH negatives, s'estima que el 16% de les morts que hi va haver durant l'any 2020 van ser en nens menors de 15 anys. S'estima que entre els anys 2018 i 2020 es van tractar de TB un total de 1,4 milions de nens i un 88% dels nens tractats durant l'any 2019 van tenir un resultat satisfactori del tractament (14).

Pel que fa a Europa, a l'any 2020, els casos en els nens menors de 15 anys van representar un 3,8% del total de casos de TB (18). A nivell d'Espanya, s'estima que durant l'any 2020 hi va haver 220 casos (rang 180-250) en nens menors de 15 anys, el que representa una TI de 3,3 (rang 2,7-3,7) casos per 100.000 habitants i 67 casos (2.3%) en nens d'entre 0 i 4 anys, amb una TI de 3.3 per 100.000 habitants (18) Pel que fa a Catalunya, a l'any 2020 es va registrar una TI de 5,5 casos per 100.000 habitants entre els infants de 0 a 14 anys i de 6,5 casos per 100.000 habitants entre els infants de 0 a 4 anys (22,23).

Els infants són un col·lectiu especialment vulnerable per la TB. Per una banda tenen un major risc d'infectar-se que la resta de la població, especialment si estan en contacte amb un cas amb TBP bacil.lífera, i per altra tenen més

probabilitat de desenvolupar la malaltia que els adults. De fet, els infants tenen més risc d'infectar-se per contactes domiciliaris amb persones amb TB pulmonar no bacil·lífera. A més, recentment s'ha demostrat que el contacte intens d'entre 15 i 20 minuts d'un infant amb un cas TBP, és suficient per a provocar-li la infecció. Per tant, la infecció en nens menors de 5 anys indica una transmissió probablement d'origen domèstic o familiar (35,70). No tots els nens exposats a la TB s'infecten i la probabilitat depèn de diversos factors, com: gravetat i infecciositat del cas índex, virulència dels bacils, proximitat, intensitat i durada de l'exposició a la font d'infecció, mida de l'habitatge o espai compartit, circulació de l'aire i exposició a la llum solar (71).

Tot i que la probabilitat de desenvolupar la TB entre els adults infectats és d'un 10%, els infants tenen un risc més elevat de progressió ràpida de ITL a TB activa. Així, la TB en nens menors de cinc anys suggereix una transmissió recent i/o en curs a la comunitat, el que obliga a fer sempre, sigui el cas TB pulmonar o no, l'ECC (35,72). A més, els casos de TB en infants indiquen que no s'han realitzat les mesures adequades de prevenció i control de la TB ja que són un indicador de transmissió activa a la comunitat.

Entre els nens menors d'1 any amb ITL, aproximadament el 30-40% progressaran de la ITL a la malaltia activa. En els nens d'entre 1 i 5 anys, aquest risc és aproximadament del 24%. El risc de progressió disminueix lentament més enllà dels 5 anys i torna a augmentar al voltant dels 10 anys. Els factors de risc de passar de la ITL a TB inclouen l'edat en el moment de l'exposició, la durada i la càrrega de l'exposició, la virulència de la soca de MT, la infecció pel VIH o altres condicions clíniques que debiliten el sistema immunitari, la desnutrició o l'exposició al fum del tabac (35,71,73).

La TB pulmonar és la presentació més freqüent entre els infants però també són més propensos a desenvolupar formes més severes de la TB, com TB miliar i TB meníngia, degut a la immaduresa del seu sistema immunitari. Aquestes són més freqüents en menors de 3 anys. El fet de no tenir desenvolupades les respostes immunitàries adequades degut a l'edat, facilita la progressió de la malaltia pulmonar i la possible difusió a formes extrapulmonars (35,71,73,74). També s'ha vist que la mortalitat per TB entre els nens menors de 5 anys és major que en qualsevol altre grup d'edat (75).

Un altre repte en la TB pediàtrica és el diagnòstic. Aquest pot ser complicat degut a que és difícil recollir mostres d'esput en nadons i nens petits, i a la menor probabilitat d'obtenir resultats positius en les proves de laboratori per detectar la TB ja que els nens tenen més probabilitats de tenir TB causada per un nombre menor de bacteris (malaltia paucibacil·lar). A més, la malaltia té

manifestacions clíniques variables i els símptomes sovint són inespecífics. De fet, la simptomatologia inespecífica es pot confondre fàcilment amb pneumònies bacterianes o víriques. La dificultat per confirmar el diagnòstic porta a una subestimació de la TB infantil a nivell mundial (71,74–76). Per altra banda, el tractament de la TB pediàtrica també presenta dificultats derivades de la manca de formulacions pediàtriques, la toxicitat dels fàrmacs o els problemes d'adherència al tractament (71).

Una de les estratègies per reduir la incidència de la TB pediàtrica es fonamenta en l'estudi dels contactes de les persones amb TB, amb atenció especial als nens menors de 5 anys, i el tractament de tots els contactes amb ITL. En aquest sentit, és també molt important indicar la quimioprofilaxis primària sobretot als menors de cinc anys i als immunodeprimits el més aviat possible tot i que les primeres PT i/o IGRA surtin negatives.

#### **3.2.5.4 LA TUBERCULOSI EN PERSONES IMMIGRANTS**

Les persones immigrants són un grup heterogeni que coincideixen en que han marxat del seu país d'origen i s'han desplaçat a un nou destí per diversos motius com desastres naturals, por i persecucions, guerres, males condicions de vida, recerca d'oportunitats econòmiques i socials, entre d'altres. Les condicions que envolten les vies migratòries sovint comporten riscos per al benestar físic, mental i social de les persones immigrants, amb alguns subgrups més vulnerables que d'altres. Han d'adaptar-se a un nou entorn on no tenen suport estructural i emocional, amb diferents costums, normes i legislació i amb diferències socials, culturals i econòmiques respecte al seu país d'origen. La interacció de diversos determinants de la salut augmenten la vulnerabilitat de les persones immigrants i els fa més susceptibles a la infecció tuberculosa, la malaltia de la TB i els mals resultats del tractament (77).

A nivell mundial s'estima que l'any 2020 hi havia al voltant de 281 milions de persones migrants internacionals al món, la qual cosa equival al 3,6% de la població mundial. Malgrat les prediccions d'una gran disminució de la migració internacional a causa de la COVID-19, el 2020 només va registrar una lleugera caiguda (2,4%) respecte al total global del 2019 (78). A Espanya, el 2020 s'ha observat un creixement positiu de tota la població per cinquè any consecutiu. El creixement anual a l'any 2020 ha sigut d'un 0,13%, passant d'un creixement del 0,84% a l'any 2019 degut als efectes de la pandèmia de COVID-19. Aquest creixement poblacional és a expenses d'un augment de població de nacionalitat estrangera, ja que la població de nacionalitat espanyola va

disminuir. El nombre de persones estrangeres va augmentar en 149.011 persones durant l'any 2020 arribant a un total de 5.375.917 l'1 de gener de 2021 (79).

Als països amb baixa càrrega de TB la malaltia es distribueix de manera desproporcionada entre les persones autòctones i les persones immigrants. Aquestes últimes presenten unes majors taxes d'incidència. Durant els últims anys, mentre els casos de TB entre la població autòctona han disminuït o s'han mantingut estàtics, entre la població immigrant s'ha observat una disminució molt més lenta o un increment (80,81).

A la majoria dels països amb baixa incidència de TB els casos de TB en persones immigrants arriben com a mínim al 50% dels casos, per tant, aquest col·lectiu juga un paper molt important en l'epidemiologia de la TB en aquests països (26,82). A Catalunya, durant l'any 2020 els nous casos de TB es van concentrar, majoritàriament, en la població nouvinguda, amb una taxa d'incidència de 29,8 per 100.000 habitants, cinc vegades superior a la taxa de la població autòctona (5,8 per 100.000 habitants) (23). Pel que fa a Barcelona, la taxa d'incidència en la població immigrant (64,3% dels casos) també va ser 5 vegades major que en la població autòctona (25).

Per altra banda, les persones immigrants de països d'alta càrrega es consideren un col·lectiu d'alt risc per la possibilitat de reactivació de la ITL adquirida al seu país d'origen. Un cop assentats al país d'acollida, per una banda realitzen viatges de manera més o menys freqüent als seus països d'alta incidència, i per altra banda, tenen un alt risc de contagi als països receptors donades les precàries condicions de vida que tenen (32).

A més d'un major risc d'infectar-se i desenvolupar la malaltia, les persones immigrants també tenen un major retard a l'hora de cercar atenció mèdica ja que busquen atenció mèdica en un estadi de TB moltes vegades clínicament ja avançat. Algunes de les causes d'aquest retard en la cerca d'atenció mèdica, que sovint es produeixen conjuntament, poden ser les condicions de vida i de treball, la situació legal, la facilitat o no d'accés als serveis sanitaris, la discriminació, la falta de coneixement sobre la TB, la falta de materials explicatius de la malaltia adequats i adaptats als diferents idiomes o les creences socioculturals (83). Tots aquests factors no només porten a un retard en la cerca d'atenció mèdica sinó també a una mala adherència al tractament i, per tant, a uns pitjors resultats del tractament. També cal tenir en compte que l'estigma relacionat amb la TB segueix present arreu del món. Les actituds del personal dels serveis de salut, la falta d'intèrprets, traductors i de

treballadors socials i la manca d'informació tenen un gran impacte en les actituds de les persones amb TB envers la malaltia (77).

Podem afirmar doncs, que el risc de contraure la malaltia, de tenir retard en la cerca d'atenció mèdica amb un risc de retard diagnòstic i mals resultats del tractament està influenciat per les polítiques migratòries, socials i sanitàries del país d'acollida. Aquelles polítiques que garanteixen una seguretat social adequada, un habitatge digne i un accés equitatiu a l'educació, la sanitat i al mercat laboral probablement disminueixen el risc de patir la malaltia en les persones immigrants.

Des de salut pública, algunes estratègies per reduir la incidència de TB en la població immigrant serien, entre d'altres, realitzar programes de cribatge i cerca tant de TB activa com d'ITL en poblacions de persones immigrants provinents de països amb alta incidència de TB. També caldria fer un bon i exhaustiu ECC amb el repte de l'alta mobilitat de les persones immigrants i, si cal, estendre-ho als països d'origen, de manera que caldria instaurar coordinació entre països. DE la mateixa manera, seria important fer una bona investigació de brots epidèmics i traçar cadenes de transmissió, no només dins de la ciutat sinó entre comunitats autònomes (CCAA) i països. Per altra banda, cal subratllar la importància de fer un bon seguiment de les persones immigrants amb TB per a que completin el tractament, ja que hi ha un elevat percentatge de pèrdues de seguiment durant el tractament. Caldrien per tant, noves polítiques de coordinació pel seguiment dels casos més enllà de les fronteres.

### **3.2.5.5 LA TUBERCULOSI EN PERSONES SENSE LLAR**

L'última enquesta mundial realitzada per les Nacions Unides (ONU) l'any 2005 estimava que 100 milions de persones a tot el món no tenien llar (84). Estimacions més recents del 2019 van suggerir que al voltant de 150 milions de persones no tenen llar. A més, estima que més d'1.800 milions de persones a tot el món no tenen un habitatge adequat, el nombre de persones que viuen en assentaments informals ha superat els 1.000 milions i es calcula que 15 milions de persones són desallotjades per la força cada any (85). A nivell d'Europa, s'estima que unes 700.000 persones s'enfronten al sensellarisme cada nit a la Unió Europea, el que ha suposat un augment del 70% en deu anys. No obstant això, durant la recent crisi sanitària de la COVID-19, aquesta xifra s'ha reduït gràcies a les mesures d'emergència implementades a tots els països europeus per donar refugi als més vulnerables (86).

Algunes de les causes principals d'esdevenir una persona sense llar són: la pobresa, les desigualtats de renda, la manca d'accés a una educació de qualitat, la manca d'accés a propietats, crèdits o finançament, la falta d'ocupació, els llocs de treball precaris i vulnerables, la manca d'accés a la protecció social, les migracions, els desnonaments, l'alt cost de l'energia o l'assistència sanitària, la falta d'habitatge assequible, la violència i maltractament domèstic, la discriminació i l'exclusió social (87). Les persones sense llar tenen un pitjor estat de salut ja que viure al carrer porta a un deteriorament de la salut molt més ràpid, a un augment de les necessitats d'hospitalització i, a vegades, pot comportar la mort. S'ha determinat que les persones sense llar tenen entre tres i quatre vegades més probabilitat de morir que la població general. Aquesta probabilitat podria augmentar en aquells col·lectius de persones sense llar més vulnerables com persones amb malalties mentals, dones joves o gent gran. Cal afegir que entre les persones sense llar, els àpats saludables i amb una bona aportació nutricional són escassos, sovint no tenen accés a higiene i cures, rarament fan exercici, estan constantment exposats a violència i sovint presenten comorbiditats.

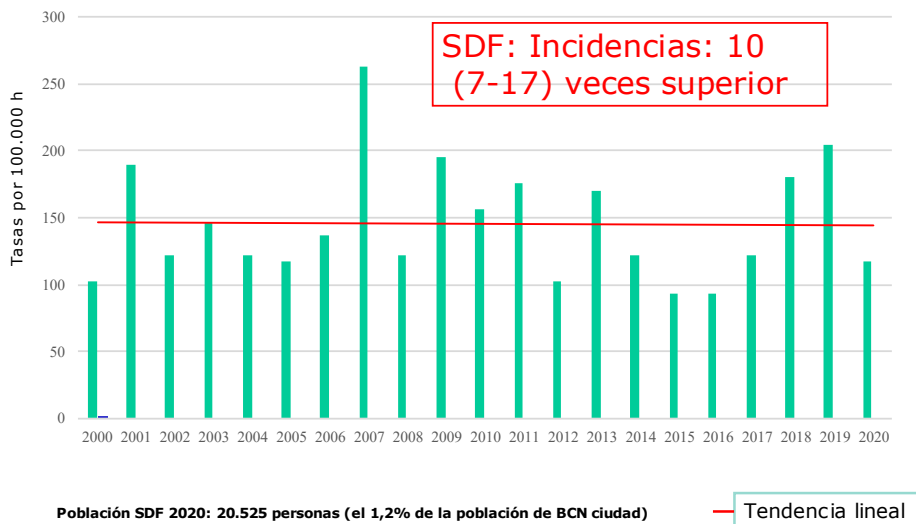
Viure al carrer o en equipaments per a persones sense llar plens de gent pot ser molt estressant i, a més, augmenta l'exposició a malalties transmissibles com la TB. Les malalties cròniques com la hipertensió o la diabetis també empitjoren en aquestes condicions i els problemes de salut conductuals com les addicions o els problemes de salut mental apareixen fàcilment o empitjoren en situacions tan difícils. Altres problemes de salut com ferides o lesions derivades de violència o accidents es converteixen en problemes més importants degut a la falta de higiene i cures adequades. Viure al carrer complica el maneig de les malalties i l'adherència als tractaments i augmenta les barreres amb el sistema sanitari. Sovint, les condicions de salut de les persones sense llar són una combinació complexa de problemes greus de salut física, mental, consum de substàncies i socials (87,88).

Les persones sense llar presenten un major risc de desenvolupar TB que la població general. Aquest fet es deu a la presència en aquest col·lectiu de diversos factors de risc i determinants de la malaltia com les condicions de vida, l'estat del sistema immunitari, el consum de substàncies, les comorbiditats i l'entorn dels equipaments per a persones sense llar en els que hi coincideix molta gent i la ventilació pot no ser adequada.

A les grans ciutats dels països industrialitzats, les persones sense llar tenen un risc més gran de tenir TB, tenen taxes de no adherència més altes i pitjors resultats del tractament (inclosa la mortalitat) que el públic en general. En

molts països industrialitzats, les taxes de TB poden ser fins a 20 vegades més altes entre les persones sense llar que entre la població general (36,89). A nivell de Barcelona ciutat, l'any 2020 hi havia 20.525 persones sense llar, les quals representen l'1,2% de la població de la ciutat. Entre aquest col·lectiu, la taxa d'incidència de TB durant l'any 2020 va ser 10 vegades superior a la de la població general (25).

Degut a les barreres d'accés al sistema sanitari, les persones sense llar diagnosticades amb TB tenen un major risc de no iniciar, o no completar el tractament (89,90). Les barreres inclouen la dificultat d'accés al sistema sanitari, la mobilitat de les persones sense llar, que provoca pèrdues en el seguiment; la manca d'habitatge i de serveis socials; necessitats mèdiques (comorbiditats) i socials més urgents; falta d'informació sobre la malaltia, estigma i discriminació; i consum continuat d'alcohol i altres drogues (36,89,91).



Nota: Sin domicilio fijo (SDF). Población que debido a que no puede demostrar un domicilio de residencia se le asigna un domicilio de los centros de servicios sociales de l'Ajuntament donde estan adscritos.

**Figura 14. Taxes estandarditzades de TB en població sense llar (Sense domicili fix: SDF), Barcelona, 2000-2020.** Font: Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Barcelona (PPCTB). Agència de Salut Pública de Barcelona; Ajuntament de Barcelona. Departament d'Estadística i Difusió de Dades. Lectura del Padró Municipal d'Habitants (1 de gener de cada any)



### 3.3 JUSTIFICACIÓ DE LA TEMÀTICA DE LA TESI

Amb la visió d'avançar cap a l'eliminació definitiva de la TB, l'OMS va desenvolupar l'Estratègia END-TB, una estratègia global contra la TB per millorar la prevenció, el control i l'atenció a la TB per a tota la població a partir del 2015. Aquesta estratègia es va aprovar a l'Assemblea Mundial de la Salut del 2014, i compta amb ambiciosos objectius com la disminució de la mortalitat del 95% i de la incidència del 90% de cara al 2035, en comparació amb el 2015 (92). L'adaptació dels objectius de l'estratègia global als països de baixa incidència es va fer a través d'un treball conjunt entre l'OMS, l'European Respiratory Society, altres partners i experts mundials. A la conferència de Roma de 2014, es va presentar el document marc que serviria com a referència als països de baixa incidència per a intentar aconseguir l'eliminació de la malaltia el 2050. El document marc fa referència a aquells països del món que han assolit incidències de malaltia inferiors a 100 casos per milió d'habitants i proposa vuit àrees d'acció prioritàries per aconseguir arribar a menys de 10 casos per milió (fase de preeliminació) i eventualment a la eliminació de la malaltia (menys d'1 cas per milió d'habitants) (93).

L'epidemiologia de la TB a la majoria de països de baixa incidència es caracteritza per una baixa taxa de transmissió a la població general, brots ocasionals, aparició de casos com a resultat de la progressió de la infecció latent, concentració de la malaltia en grups vulnerables amb determinats factors de risc i el repte del maneig de la immigració transfronterera (93–95).

Les accions prioritàries decretades per l'OMS inclouen assegurar el compromís polític en relació a la prestació de serveis adequats per al maneig dels malalts incloent serveis de salut pública que permetin la vigilància, monitorització i avaluació dels casos; prestar especial atenció a les poblacions amb majors factors de risc d'evolució a TB incloent-hi les persones immigrants acabades d'arribar; realitzar cribratge de TB activa i d'ITL a contactes i grups d'alt risc seleccionats i tractar-los adequadament; prevenir i tractar la TB resistent a fàrmacs; i donar suport a l'acció global davant de la TB incloent inversions en recerca (93).

L'objectiu principal de l'estratègia global de control de la TB de l'OMS és garantir un diagnòstic i tractament adequat de qualitat de la TB de manera equitativa a tota la població, però segueixen faltant estratègies per a la prevenció de la malaltia. La prevenció i control de la TB a nivell mundial hauria d'incloure una atenció especial a tots aquells col·lectius vulnerables i persones de risc del territori.

A nivell de Catalunya i Barcelona, tot i que les incidències de TB es mantenen baixes, cada vegada augmenta més la complexitat dels casos ja que la TB afecta de manera desproporcionada a poblacions vulnerables com persones immigrants de països de baixa renda i alta endèmia de TB, persones en risc d'exclusió social o de marginalitat com les persones sense domicili fix, amb problemes d'addiccions o amb barreres lingüístiques o culturals. També són poblacions vulnerables les persones grans i els infants. Aquesta situació dificulta el maneig dels casos i pot provocar un augment del retard diagnòstic i, per tant, un augment de la transmissió de la malaltia a la comunitat. També suposa una dificultat per aconseguir una correcta adherència i finalització del tractament i per a la realització correcta de l'estudi de contactes d'aquelles persones amb TBP, així com la detecció i actuació a temps enfront de brots epidèmics (21,23,25).

Entenem com a poblacions vulnerables tots aquells col·lectius amb un major risc de desenvolupar la malaltia, ja sigui perquè acumulen factors de risc que els fa més propensos a desenvolupar la malaltia (baixa renda, atur, persones sense llar, persones vingudes de països endèmics, persones amb antecedents penals, fumadors, consum de risc d'alcohol, usuaris de drogues intravenoses, persones infectades pel VIH, persones amb teràpia immunosupressora, persones amb diabetis, persones amb episodis anteriors de TB) o perquè degut a aquests factors de risc o no, han estat contactes amb persones amb TBP i han adquirit una ITL i, per tant, tenen una major probabilitat de desenvolupar una TB activa (32,33,39). També considerem poblacions vulnerables, aquelles que degut a alguns dels factors de risc mencionats o a altres condicions econòmiques, socials o culturals o relacionades amb l'edat, tenen problemes d'adherència al tractament, presenten complicacions de manera més freqüent i tenen una pitjor resposta i resultat al tractament (96,97).

Per aquest motiu, amb els articles que componen aquesta tesi doctoral, s'han estudiat i descrit en profunditat diferents col·lectius vulnerables per tal d'augmentar el coneixement de la TB en aquests i poder desenvolupar un major nombre d'accions preventives i de control de la malaltia. Aquestes ens permetran evitar tant el desenvolupament de la malaltia, com les complicacions o incidències derivades d'aquesta, i millorar així l'adherència al tractament i la seva finalització.

ARTICLE 1: Martin-Sanchez M, Brugueras S, de Andrés A, et al. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear positive patients. *PloS One*. 2019 Apr 15;14(4):e0215322.

Sabem que els contactes de persones amb TBP tenen un major risc d'infectar-se i de desenvolupar la malaltia. Aquest article estudia el risc de desenvolupar TB activa entre els contactes de persones amb TBP que tenen ITL a la ciutat de Barcelona. És important estudiar les característiques dels contactes per tal d'identificar aquells col·lectius que tenen un major risc de desenvolupar la malaltia i per millorar les indicacions de TITL. Conèixer els factors de risc de desenvolupar la malaltia entre les persones amb ITL pot ajudar a generar estratègies preventives per reduir la incidència de TB.

ARTICLE 2: Brugueras S, Molina VI, Casas X, González YD, Forcada N, Romero D, Rodés A, Altet MN, Maldonado J, Martín-Sánchez M, Caylà JA, Orcau À, Rius C, Millet JP. Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia. *PloS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0227291.

Aquelles persones que ja han tingut un episodi anterior de TB també tenen una major probabilitat de tornar a desenvolupar la malaltia. Es tracta de persones que han estat tractades de manera adequada i han finalitzat el tractament correctament. L'article estudia el risc de tenir una recurrència i els seus factors associats en poblacions vulnerables de Catalunya que van finalitzar el tractament a Serveis Clínics, centre especialitzat en l'ingrés i tractament de casos complicats de TB. Tot i existir un major risc de desenvolupar la malaltia pel fet d'haver tingut un episodi anterior, aquest risc es pot veure augmentat en determinats col·lectius vulnerables. L'estudi pretén tenir aquest coneixement per tal d'identificar les poblacions més susceptibles i amb un major risc de tenir una recurrència i poder actuar per evitar-ho.

ARTICLE 3: Soriano-Arandes A, Brugueras S, Rodríguez Chitiva A et al. Clinical Presentations and Outcomes Related to Tuberculosis in Children Younger Than 2 Years of Age in Catalonia. *Front Pediatr*. 2019 Jun 11;7:238.

Els infants menors de 2 anys tenen un major risc de desenvolupar complicacions associades a la TB degut a la immaduresa de la resposta immunitària. Aquest article busca augmentar el coneixement en relació a les presentacions de la malaltia en els menors de dos anys i estudiar la prevalença de complicacions o resultats negatius del tractament i els

factors associats a aquestes complicacions. Obtenir aquesta informació d'una cohort de nens i nenes menors d'un any tractades als hospitals de Catalunya, pot ajudar a idear i implementar noves accions preventives.

ARTICLE 4: Jové N, Masdeu E, Brugueras S, Millet JP, Ospina JE, Orcau À, Rius C, Caylà JA, Sánchez F. Threats and Interventions During the Treatment of Tuberculosis in an Inner-city District. Arch Bronconeumol. 2020 Jun 24;S0300-2896(20)30179-4.

Degut a la llargada i les característiques del tractament de la TB, es poden donar problemes en l'adherència al tractament, i aquests són més freqüents en certs col·lectius vulnerables. La facilitat d'adherència dels pacients depèn de la seva situació socioeconòmica, del sistema sanitari, del tipus de tractament i d'altres característiques individuals. A Barcelona, existeixen Unitats Clíniques de TB (UCTB) dedicades exclusivament a l'atenció i seguiment dels pacients amb TB. La UCTB del centre de la ciutat atén població de dos dels districtes de la ciutat amb major incidència de TB on hi resideixen un elevat percentatge de persones nascudes fora d'Espanya i persones sense llar. Són dels districtes de la ciutat més desafavorits des del punt de vista social i econòmic. S'ha identificat que aquest col·lectiu presenta més barreres a l'hora de seguir el tractament de manera correcta. Aquest article pretén identificar els factors que poden fer perillar l'adherència al tractament i les diferents maneres d'abordar-los, comparant aquells pacients nascuts fora amb els nascuts a Espanya.

ARTICLE 5: Prats-Uribe A, Brugueras S, Comet D, Álamo-Junquera D, Ortega Gutiérrez L, Orcau A, Caylà JA, Millet JP. Evidences supporting the inclusion of immigrants in the universal healthcare coverage. Eur J Public Health. 2020 Aug 1;30(4):785-787.

El 2012, en plena recessió econòmica, a Espanya, es van excloure tots aquells immigrants indocumentats de la cobertura sanitària gratuïta. Aquesta discriminació s'explicava per tal de reduir els costos derivats de l'atenció a immigrants i turistes sanitaris. A Catalunya i a altres comunitats autònomes, aquesta exclusió no es va aplicar gràcies a una legislació especial que cobria a aquells que els hauria tocat per Decret Llei, quedar exclosos de cobertura del sistema sanitari. Malalties transmissibles com la TB, són més incidents entre els col·lectius vulnerables, com les persones

immigrants i indocumentades, que provenen de països amb una elevada càrrega de TB i, a més, presenten factors de risc socioeconòmics que els poden portar a ser una persona sense llar. Si el sistema sanitari no atén a aquestes persones s'està contribuint a la transmissió i disseminació d'aquestes malalties. Aquest estudi busca mostrar les implicacions que hauria tingut en quant a morbiditat l'aplicació d'aquesta normativa tant a nivell de les malalties cròniques com transmissibles com la TB.

ARTICLE 6: Brugueras S, Orcau A, Millet JP, Avellanés I, Masdeu E, Artigas A, Clos R, de Andrés A, Prieto R, Caylà JA, Rius C. Characteristics of homeless tuberculosis patients in a city with a low tuberculosis incidence. PLoS One 2022 [under review].

Un altre col·lectiu vulnerable són les persones sense llar, afectats per la TB de manera desproporcionada. La majoria de les persones sense llar tenen situacions i necessitats molt complexes, així com problemes de salut diversos. L'objectiu d'aquest article és descriure les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels pacients sense llar amb TB i determinar quins són els factors associats per tal d'augmentar el coneixement al respecte i poder abordar els casos de manera adequada i realitzar accions preventives en aquest col·lectiu.

La millor manera d'abordar la temàtica d'aquesta tesi és mitjançant la realització de diversos estudis, enfocats a descriure diferents situacions en diferents col·lectius vulnerables i les diferents mesures d'abordatge en el seu control des dels diferents components del Programa de prevenció i control de la TB de Barcelona (PPCTB). Aquests estudis s'han realitzat de manera paral·lela, utilitzant dissenys i metodologies diferents i seguint uns objectius diferents en cada cas. Això permet aplicar la metodologia específica per abordar cada un dels objectius i augmentar la riquesa i la diversitat de perspectives de la tesi. En tots els casos es tracta d'estudis observacionals transversals o estudis de cohorts. Es tracta de dos tipus de dissenys molt utilitzats en recerca en salut pública on interessa fer una recerca molt aplicada i representativa, més específicament en l'àmbit de l'epidemiologia de les malalties transmissibles i que permeten generar una forta evidència científica. Molts d'ells són de base poblacional.

Els estudis descriptius transversals permeten descriure les poblacions d'interès i determinar la prevalença de certs esdeveniments objectes d'estudi

(Articles 3, 4 i 6). El estudis de cohorts permeten determinar la relació causal entre els factors d'exposició estudiats i el desenvolupament de la malaltia. Es tracta d'estudis en els que es segueix durant un temps de seguiment a un conjunt de pacients o cohort que han estat exposats o no a una sèrie de factors de risc o d'exposició i es determina si es desenvolupa o no l'esdeveniment o malaltia estudiada, en aquest cas, la TB (Articles 1, 2 i 5).

Conèixer els factors de risc associats al desenvolupament de la TB pot ajudar a intervenir en aquests factors de risc i a enfocar les accions preventives en determinats col·lectius de risc per tal de millorar el control dels casos i reduir la incidència de la malaltia en el nostre entorn. Tant a nivell de Catalunya com de Barcelona es requereix més informació sobre el comportament de la TB en els diferents col·lectius de risc, i aquesta tesi pretén augmentar els coneixements en aquest àmbit i donar eines per prevenir i abordar la TB.

Un altre aspecte a destacar és que molts dels articles presentats en aquesta tesi són estudis poblacionals i per tant representatius d'aquella població i moment determinat. Aquest tipus d'estudis són molt valuosos per estudiar l'epidemiologia de la malaltia i tenen una important validesa externa per tal d'extrapolar els resultats als diferents col·lectius. Per una banda requereixen un gran esforç i dedicació per fer una recollida de dades correcta i de qualitat durant tot el període d'estudi, però per altra, permet establir mesures d'intervenció dirigides específicament sobre aquets col·lectius. Per a tot això, és de gran ajuda comptar, com ha estat el cas, amb bases de dades i registres propis del sistema sanitari de Catalunya fiables i amb dades de qualitat.



## **4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS**



## 4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

### 4.1 HIPÒTESIS

#### HIPÒTESI PRINCIPAL

La incidència de TB en àrees en transició cap a la baixa incidència com Barcelona o Catalunya, entre 1997 i 2018, cada vegada es troba més concentrada en col·lectius vulnerables i per tant, les estratègies més efectives són aquelles que estan enfocades a identificar, tractar i seguir la ITL i la TB en aquests col·lectius, així com aquelles accions adreçades a millorar les condicions de vida de la població i a incidir en els determinants socials de la TB.

#### HIPÒTESIS ESPECÍFIQUES

H1. La incidència de TB en persones-any de seguiment dels contactes amb ITL serà com a mínim quatre vegades més gran que la trobada a la població general. El risc de desenvolupar TB en els contactes infectats que no rebien tractament els dos primers anys serà més gran que el calculat clàssicament (5% als dos anys). El risc de desenvolupar TB estarà influït per l'edat, el compliment del tractament de la ITL i el país de naixement.

H2. La incidència de recurrències de TB entre les persones curades serà fins a 20 vegades superior que la incidència de TB en la població general. Els factors predictors de recurrència seran aquells relacionats amb l'estat immunitari i les comorbiditats (infecció pel VIH, desnutrició, diabetis o malalties que debiliten el sistema immunitari), el consum de risc d'alcohol, tabac i altres drogues i l'edat avançada.

H3. La TB pulmonar serà la forma més predominant de TB entre els nens menors de 2 anys i trobarem casos amb TB meníngia. Les complicacions degudes a la TB es donaran a un 15% dels casos. Un dels factors de risc associats a les complicacions seran tenir una TB extrapulmonar o meníngia i tenir manifestacions clíniques durant més de dues setmanes.

H4. Més del 50% dels pacients amb TB seran nascuts fora d'Espanya. Els incidents relacionats amb la mala adherència al tractament estaran relacionats amb les barreres culturals i lingüístiques dels pacients, amb els problemes de mobilitat i accessibilitat a la Unitat Clínica i amb els efectes adversos derivats del tractament antituberculós.

H5. La població immigrant indocumentada potencialment exclosa de la cobertura sanitària pública a Catalunya tindrà un menor percentatge de malalties no transmissibles i una major incidència de malalties transmissibles com la TB o el VIH que la resta de la població.

H6. Entre un 5 i un 10% de les persones amb TB de la ciutat de Barcelona seran persones sense llar. Els pacients sense llar amb TB tindran major prevalença de factors de risc que la resta de la població com: consum de risc de tabac, alcohol i altres drogues, antecedents de presó, haver nascut fora d'Espanya, i tenir altres comorbiditats. També tindran pitjor clínica i un pitjor resultat del tractament.

## **4.2 OBJECTIUS**

### **OBJECTIU PRINCIPAL**

Conèixer les característiques, la incidència i l'evolució de la TB en poblacions vulnerables entre els anys 1997 i 2018 i les estratègies per a la seva prevenció i control en una àrea en transició cap a una baixa incidència com Catalunya i Barcelona.

### **OBJECTIUS ESPECÍFICS**

1. Calcular la incidència de TB i els factors de risc de desenvolupar la malaltia entre una cohort de contactes amb ITL detectats mitjançant l'estudi de contactes de casos de TB pulmonar amb bacil·loscòpia positiva.
2. Calcular la incidència i els factors predictors de tenir una recurrència de TB en una cohort de pacients socialment vulnerables que han completat el tractament antituberculós a un centre de referència de TB de Catalunya especialitzat en l'ingrés i tractament de casos complicats de TB.
3. Descriure la incidència, les formes clíniques i els factors de risc associats a complicacions a llarg termini en els pacients amb TB menors de 2 anys a Catalunya.
4. Conèixer les característiques epidemiològiques dels pacients amb TB d'una Unitat Clínica de TB d'un hospital de referència del centre de Barcelona. Identificar els escenaris que, per la seva complexitat, són una amenaça per a l'adherència al tractament antituberculós i descriure les activitats coordinades realitzades des del sistema sanitari per facilitar-ne el compliment terapèutic.

5. Conèixer l'impacte en la incidència de TB, VIH i altres malalties del fet d'excloure a la població immigrant indocumentada de Catalunya de la cobertura sanitària pública.
6. Conèixer les característiques demogràfiques, clíniques i d'evolució i els factors associats dels pacients sense llar amb TB de Barcelona.

## **5. METODOLOGIA I RESULTATS**

## **5. METODOLOGIA I RESULTATS**

La metodologia utilitzada ha estat diferent en cada un dels articles presentats. Els dissenys dels estudis han estat poblacionals en tots els casos però l'àmbit d'estudi ha estat diferent en funció dels objectius de cada un d'ells. Les variables analitzades i les metodologies i tècniques d'anàlisi emprades s'han adequat també als objectius de cada estudi.

La metodologia i els resultats obtinguts es troben descrits en els diferents articles publicats que es presenten a continuació.

## **ARTICLE 1**

### **Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear positive patients.**

Martin-Sanchez M, Brugueras S, de Andrés A, Simon P, Gorrindo P, Ros M, Masdeu E, Millet JP, Caylà JA, Orcau A, the Contact Tracing Group of the Tuberculosis Investigation Unit of Barcelona. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear positive patients. PloS One. 2019 Apr 15;14(4):e0215322.

## RESEARCH ARTICLE

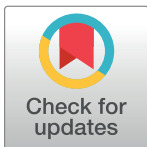
# Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear-positive patients

Mario Martin-Sanchez <sup>1,2</sup>, Silvia Brugueras <sup>1,3,4</sup>, Anna de Andrés <sup>1</sup>, Pere Simon <sup>1</sup>, Pilar Gorrindo <sup>1</sup>, Miriam Ros <sup>1</sup>, Eva Masdeu<sup>1</sup>, Joan-Pau Millet <sup>1,3,5</sup>, Joan A. Caylà <sup>5</sup>, Àngels Orcau<sup>1,3,5\*</sup>, the Contact Tracing Group of the Tuberculosis Investigation Unit of Barcelona<sup>1</sup>

**1** Epidemiology Service, Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), Barcelona, Spain, **2** Preventive Medicine and Public Health Training Unit Parc de Salut Mar—Pompeu Fabra University—Agència de Salut Pública de Barcelona (PSMar-UPF-ASPB), Barcelona, Spain, **3** The Biomedical Research Center Network of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain, **4** Department of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, and Preventive Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **5** Foundation of the Tuberculosis Research Unit of Barcelona (fuiTB), Barcelona, Spain

¶ The names of the members of the Contact Tracing Group of the Tuberculosis Investigation Unit of Barcelona are provided in the Acknowledgments.

\* [orcau@aspb.cat](mailto:orcau@aspb.cat)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Martin-Sanchez M, Brugueras S, de Andrés A, Simon P, Gorrindo P, Ros M, et al. (2019) Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear-positive patients. PLoS ONE 14(4): e0215322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322>

**Editor:** Lei Gao, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, CHINA

**Received:** December 12, 2018

**Accepted:** March 29, 2019

**Published:** April 15, 2019

**Copyright:** © 2019 Martin-Sanchez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Data cannot be shared publicly because of ethical restrictions to the data. Furthermore, the database in itself is property of the Public Health Agency of Barcelona and is not intended to be used outside of its institutions and centers. However, readers interested in requesting any anonymized data may contact the Epidemiology Head Service of the Public Health Agency of Barcelona, Dra. Cristina Rius ([crius@aspb.cat](mailto:crius@aspb.cat)).

## Abstract

### Background

The contacts of people with pulmonary tuberculosis (PTB) have a high risk of becoming infected and developing tuberculosis (TB). Our aim was to determine the incidence of TB and its risk factors in a cohort of contacts with latent TB infection (LTBI) detected through contact tracing of smear-positive PTB cases.

### Methods and findings

We performed a population-based retrospective cohort study including contacts that had LTBI, and were contacts of people with PTB who started treatment between 2008 and 2014. We followed up contacts until they developed TB or until the end date for follow-up (31st December 2016). We used Kaplan-Meier curves to compute incidence at 2 and 5 years, and Cox regression to compute hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (CI). We analyzed 3097 close contacts of 565 PTB cases. After exclusion of 81 co-prevalent TB cases, 953 contacts had LTBI, of which 14 developed TB. Their risk of developing TB after two and five years was 0.7% (CI: 0.3–1.6) and 1.8% (CI: 1.1–3.1) respectively. Contacts who had not been referred for LTBI treatment had a 1.0% (CI: 0.2–4.0) risk at 5 years. Risk of developing TB at 5 years was 1.2% (CI: 0.5–3.0) among people who completed treatment, and 11.1% (CI: 5.1–23.3) for those who did not. Risk factors for TB were not completing LTBI treatment (HR 9.4, CI: 2.9–30.8) and being female (HR 3.5, CI: 1.1–11.3).

**Funding:** AO funded by SEPAR research grant of the Tuberculosis Integrated Program. Project 171-2016. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) <https://www.separ.es/>. 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.

## Conclusions

LTBI treatment plays a fundamental role in decreasing the risk of developing TB. It is necessary to achieve a maximum contact tracing coverage and the highest possible compliance with LTBI treatment.

## Introduction

The contacts of people with tuberculosis (TB) have higher risk of having a latent tuberculosis infection (LTBI), and of developing TB than the general population. This is particularly true among the contacts of people with sputum smear-positive pulmonary TB (SS+ PTB). [1]

People with LTBI have a 5–10% lifetime risk of developing TB if they do not receive LTBI treatment. The risk is higher in the first two years after infection and decreases gradually thereafter.[2] Other factors can also increase the risk of developing TB, particularly diseases or conditions that reduce or impair the function of the immune system.[3]

Recent studies performed in countries with a low incidence of the disease have shown that the risk of developing TB within 5 years after contracting LTBI could be as high as 9.5%[4] or even 15%[5]. Several studies performed in different settings have obtained different risks at the population level.[1,4–8]

To decrease infected individuals' risk of developing TB, LTBI treatment prescription is considered.[9] In our setting, this treatment usually consists of one of the following: (i) six- to nine-month treatment with Isoniazid, or (ii) a 3-month treatment with a combination of Rifampin and Isoniazid[10,11]. However, TB prevention among contacts with LTBI depends on the acceptance and completion of a long-term treatment. While clinical trials have shown that LTBI treatment has around 90% efficacy[12], there is broad variation in the observed rates of treatment completion in our control program. In Barcelona city, completion rates reach 70–80%[13], but are much lower in other areas [14], which reduces treatment effectiveness and increases the risk of developing TB[15].

To improve LTBI treatment indication, and to more accurately identify population groups at risk of developing TB, it is necessary to better understand the characteristics of the TB cases' contacts[1]. The aim of this study was to determine the incidence of TB and its risk factors in a cohort of patients with LTBI who were detected by tracing the contacts of SS+ PTB cases in the city of Barcelona. This was achieved thanks to an established TB surveillance and control system in a low-medium TB incidence European city[16].

## Methods

### Design

We performed a population-based retrospective cohort study of infected people who were contacts (intensity of contact at least one hour per day) of SS+ PTB cases who had initiated treatment between 2008 and 2014. Contacts were detected through the Barcelona TB Control Program (PCTB). The analysis was carried out retrospectively and involved data collected on a routine basis within the National Tuberculosis Plan approved by the Spanish Ministry of Health. Therefore, informed consent was not required.



## Study population

We selected close and frequent contacts of SS+ PTB index cases obtained through the PCTB contact registry. Potential contacts were excluded if their corresponding index case was not living in Barcelona when the contacts were traced.

Data were collected for socio-demographic (sex, country of origin and date of birth) and clinical and epidemiological variables (final result of contact tracing, prescription and completion of LTBI treatment) registered by the PCTB. Contacts were defined as having completed treatment if they followed the prescribed treatment with good adherence as determined by the corresponding physician until (i) the treatment was completed, or (ii) the end date for follow-up was reached. Contacts were classified as non-completers if they refused the prescribed treatment, dropped out voluntarily, or discontinued treatment for toxicity-related or unspecified reasons. For contacts in which some results were missing, some socio-demographic data were obtained from the city census. The final follow-up date for contacts who had left the city or had died were also obtained from the city census. Other clinical variables of interest were obtained by retrospectively reviewing hospital and primary care records using standardized abstraction forms used by the PCTB. These included: (i) smoking habit, (ii) alcohol abuse (alcohol consumption over 280 gr per week in men and over 140 gr in women), (iii) diabetes mellitus (DM), and (iv) infection with human immunodeficiency virus (HIV).

## Field methods

All newly diagnosed TB cases are notified to the PCTB for evaluation. Contact tracing is prioritized according to the following factors: (i) level of infectiousness of the index case; (ii) intensity of exposure; (iii) characteristics of the place of exposure; (iv) the risk of developing TB. Contact tracing is prioritized for SS+ PTB cases.

Contacts are classified as follows: (i) close contacts (in contact every day for  $\geq 6$  hours), (ii) frequent contacts (in contact for at least 1 hour per day), (iii) non-daily contacts (in contact for at least 6 hours a week), and (iv) sporadic contacts. For SS+ PTB cases, contact tracing was stipulated for any contacts that occurred in the 3 months prior to the onset of symptoms in the index case. The intensity of contact is matched with the risk of developing TB in order to create high-, medium- and low- priority groups[17].

High-priority contact tracing is conducted as soon as possible after diagnosis of the index case. Contact tracing at this stage involves collecting some basic socio-demographic data (name, surname, country of origin, sex, date of birth), performing a brief anamnesis, and analyzing the presence of LTBI by performing a tuberculin skin test (TST) injection or by using interferon gamma detection techniques (IGRA, QuantiFERON-TB[18]), depending on the risk of infection or on the presence of immunosuppression. For contacts of TB patients, LTBI treatment is considered if the TST results in a 5-mm induration (or higher), or if the QuantiFERON-TB result is 0.35IU/ml or higher[19].

For all contacts traced, the test is repeated at weeks 8 and 12 -exceeding the window period- if the most recent exposure to the index case occurred  $< 8$  weeks previously. This allows us to detect any conversions in LTBI tests; conversions were defined as a change from a negative to a positive value in the TST or IGRA, according to the thresholds defined above[19].

In all cases with an infection, the presence of the disease was assessed by evaluation of the individual clinical history and a chest X-ray. The contacts diagnosed with active TB disease at this stage were classified as co-prevalent TB cases. Once absence of disease is confirmed, the clinician recommends either LTBI treatment or clinical follow-up. LTBI treatment is offered to all infected contacts of TB cases, especially those aged  $< 65$  years. The corresponding

clinician assesses each case individually, according to the epidemiological and clinical characteristics of the person, in order to decide on the best treatment regimen, if any.

### Follow-up of the study population

Contacts were followed up from the day the index case started treatment until they developed TB, or until December 31<sup>st</sup>, 2016. Contacts who were lost to follow-up or who had left the country were censored at the last date registered in the clinical history; contacts who had died were censored at the date of death as recorded in the city census.

The dependent variable was time to TB diagnosis, which was obtained after subtracting the final date of follow-up from the date at which the index case started treatment. It was obtained by cross-checking the PCTB contacts register against the PCTB register of TB cases that has started treatment between 2008 and 2016. To confirm that the data corresponded to the same person, we created an individual coded variable including name, surname and date of birth in both databases using a common algorithm. Afterwards, all matching cases were verified by the PCTB staff. In addition, we searched for all contacts in electronic clinical records in order to detect any case that could have developed TB outside Barcelona but within Catalonia.

### Statistical analysis

We computed TB incidence at two and five years using Kaplan-Meier curves, globally and stratified by sex, age (which was re-coded into two groups, <40 years and  $\geq$ 40 years, in order to eliminate empty categories), DM, smoking habit, HIV infection, risky alcohol consumption, country of origin (born in Spain, or born in a another country), conversion of TST/IGRA, and prescription and completion of LTBI treatment (treatment completers, non-completers, no prescription, or unknown). We used the Log-Rank and Wilcoxon tests for hypothesis contrasting, and set statistical significance at  $p < 0.05$ .

We analysed missing values for the prescription and completion of LTBI treatment, comparing the known and missing values for this variable. For contacts who had been prescribed LTBI treatment, we compared those who completed the treatment to those who did not using the  $\chi^2$  and Fisher exact tests, with statistical significance set at  $p < 0.05$ . We used logistic regressions to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI), and fit multivariate models for all variables, excluding (stepwise backwards) those with a larger p-value than 0.2.

We computed the density of incidence (and 95%CI) in 100,000 persons-year of follow-up (PY), both globally and stratified by prescription and completion of LTBI treatment. To identify risk factors for developing TB, we used a multivariate Cox regression analysis to compute adjusted hazard ratios (aHR) and the corresponding confidence intervals. We fit a model with all variables, and then excluded (stepwise backward) those with a p-value of  $> 0.2$ . Age and sex were maintained in the model, as stipulated by the theoretical framework. For the variable "prescription and completion of LTBI treatment", all missing values were included in the model as a category. The proportionality of the risk was tested over time using Schoenfeld residuals[20].

Starting with the multivariate model, we used variance-normalizing and stabilizing- transformations to compute the etiologic fraction for developing TB and its confidence intervals for non-compliance with LTBI treatment[21].

All analysis were performed using STATA (13.0 Version; Stata Corp, College Station, TX).

### Ethical considerations

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Parc de Salut Mar (CEIC-IMAS) in Barcelona (Project number 2017/7443/I).

To guarantee confidentiality of the data and records, we adhered to the regulations established by Spanish Organic Law 15/1999 on the Protection of Personal Data, and to the Ethical Principles for Human Research defined by the 1964 Declaration of Helsinki, revised and updated by the World Medical Organization (Edinburgh 2000).

## Results

### Characteristics of the study population

A total of 2637 TB cases were detected in the study period, of which 697 had SS+ PTB. 565 cases (81.1%) were people who were living in Barcelona and had at least one close or frequent contact captured by the contact tracing and for whom follow-up data were available. For these 565 cases, we captured 3,097 contacts, of whom 81 (2.6%) were found to have co-prevalent TB, and 977 (31.6%) had LTBI; of the latter group, 92 had a TST or IGRA conversion (Fig 1).

Among the contacts with either co-prevalent TB or LTBI, the proportion of contacts that had co-prevalent TB in each age group was as follows: 60.7% in <5 years, 20.9% in 5–14 years; 6.9% in 15–39 years and 2.2% in  $\geq 40$  years.

After excluding the co-prevalent cases, follow-up information was obtained from 953 (97.5%) contacts with LTBI who conformed our study cohort; of whom 57.2% were men, 56.5% had been born in a foreign country, and 58.8% were <40 years old. Most were close contacts (792, (83.1%)) or household contacts (735 (77.1%)).

The prevalence of other clinical variables of interest was: smoking habit, 25.6%; diabetes, 5.6%; alcohol abuse, 5.1%, and HIV infection, 0.3%. In terms of LTBI treatment: this treatment was not prescribed in 238 (25.0%) cases, treatment information was unavailable in 125 (13.1%) cases, treatment was completed in 518 (54.4%) cases, and 72 (7.6%) of the cases did not comply with treatment (Table 1).

The global rate of treatment completion among those commencing treatment was 87.8%, with the highest rates observed in children aged 5–14 years (98.4%), followed by children aged <5 years (90.9%), contacts aged  $\geq 40$  years (89.9%), and contacts aged 15–39 years old (84.2%). Non-completion of LTBI treatment was due to treatment refusal by 16 (22.2%) contacts, voluntary drop-out in 25 (34.7%) contacts, toxicity in 9 (12.5%) contacts, and non-specified reasons in 22 (30.6%) contacts.

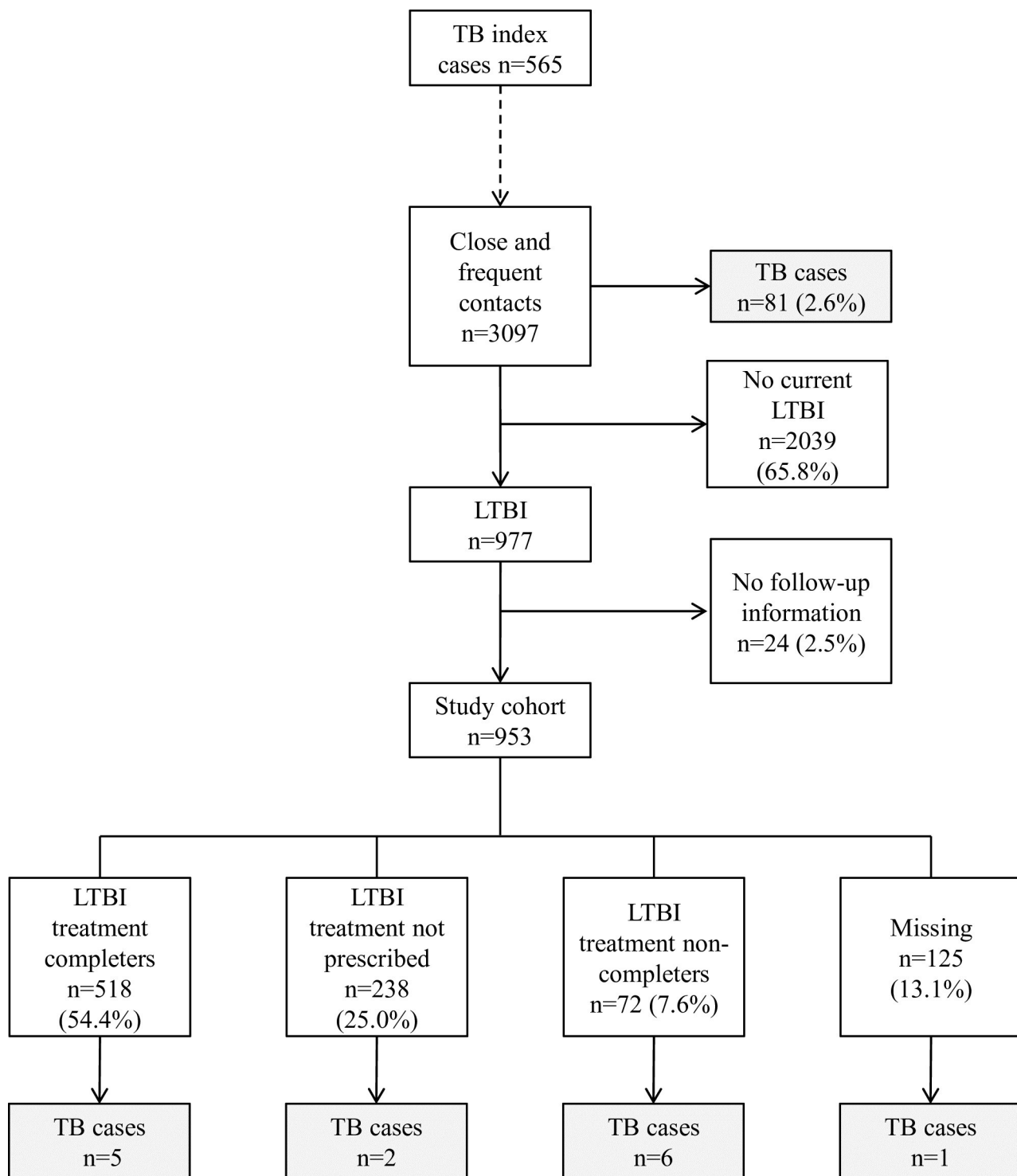
The median age of people who completed LTBI treatment (treatment completers) was 34 years, and 34.6% of them were  $\geq 40$  years old. The median age of non-completers was 32.5 years, and 27.8% of them were  $\geq 40$  years old. The median age of people who were not given a prescription for treatment was 45 years, and 63.0% of them were older than  $\geq 40$  years of age.

Most contacts for whom no data were available regarding prescription and completion of LTBI treatment were foreign-born, non-household contacts and non-converters in the LTBI tests (Table 2).

Among contacts who were prescribed LTBI treatment, those who did not complete it were more often foreign-born than those who did (Table 3).

### Incidence of tuberculosis

We detected 14 cases of TB with a median contact follow-up time of 5.3 years (interquartile range = 2.9–7.7). The median age of the cases was 31 years (range, 19–72 years). The incidence density was 290.1 TB cases/100,000 PY (CI: 171.8–489.9) and there were no significant differences between groups, except in terms of “prescription and completion of LTBI treatment” ( $p < 0.01$ ): 185.7 cases/1000,000 PY (CI: 77.3–446.1) in treatment completers, 1969.9 (CI: 885.0–4,384.9) in treatment non-completers, 161.0 (CI: 40.3–643.9) in contacts who had not



**Fig 1. Results obtained from tracing and follow-up of close and frequent contacts of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis cases. Barcelona, 2008–2016.** (TB: tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322.g001>

been prescribed treatment, 170.5 (CI: 24.0–1210.4) (Fig 2) in contacts for whom no information was available regarding treatment prescription and completion.

**Table 1. Characteristics of the 953 infected contacts (close and frequent contacts) detected through contact tracing of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis cases. Barcelona 2008–2016.**

		n (%)
Age	<5 years	11 (1.2)
	5–14 years	66 (6.9)
	15–39 years	483 (50.7)
	≥40 years	392 (41.1)
	Unknown	1 (0.1)
Sex	Men	545 (57.2)
	Women	408 (42.8)
Country of origin	Spain	399 (41.9)
	Foreign-born	539 (56.5)
	Unknown	15 (1.6)
Type of contact	Close	792 (83.1)
	Frequent	161 (16.9)
Setting	Home	735 (77.1)
	Community	218 (22.9)
TST/IGRA Conversion	Yes	92 (9.7)
	No	861 (90.3)
Smoking habit	Yes	244 (25.6)
	No	481 (50.5)
	Missing	228 (23.9)
DM	Yes	53 (5.6)
	No	732 (76.8)
	Missing	168 (17.6)
HIV infection	Yes	3 (0.3)
	No	788 (82.7)
	Missing	162 (17.0)
Alcohol abuse	Yes	49 (5.1)
	No	668 (70.1)
	Missing	236 (24.8)
Prescription and completion of LTBI treatment	Completers	518 (54.4)
	No prescription	238 (25.0)
	Non-completers	72 (7.6)
	Missing	125 (13.1)

TST/IGRA conversion: conversion in tuberculin screen test or IGRA seroconversion; DM: diabetes mellitus; LTBI: latent tuberculosis infection

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322.t001>

At the univariate level, TB risk was significantly higher in individuals who had not completed LTBI treatment (HR 9.8, CI: 3.0–32.4, compared to treatment completers). Women (HR 3.0; CI: 0.9–9.7) and foreign-born individuals (HR 3.3; CI: 0.9–11.8) had marginally significantly greater risk of TB. Similar results were obtained in the multivariate analysis (aHR 9.4, CI: 2.9–30.8 in treatment non-completers, and aHR 3.5 CI: 1.1–11.3 in women; [Table 4](#)).

### Cumulative incidence at 2 and 5 years

For all contacts, the overall probability of developing TB within two years was 0.7% (CI: 0.3–1.6). There were no statistically significant differences in risk between categories, except in relation to “prescription and completion of LTBI treatment”: 0.2% (CI: 0.1–1.4%) in treatment

**Table 2. Factors associated with missing data regarding prescription and completion of latent tuberculosis infection treatment.** 953 infected contacts (close and frequent contacts) detected through contact tracing of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis cases. Barcelona 2008–2016.

		Prescription and completion of LTBI treatment		p-value**	OR	aOR
		Missing [n (%*)]	Non-missing [n (%*)]			
Age	<40 years	82 (14.6)	478 (85.4)	0.10	1	
	≥40 years	43 (11.0)	349 (89.0)			
Sex	Man	77 (14.1)	468 (85.9)	0.29	1	
	Woman	48 (11.8)	360 (88.2)			
Country of origin	Spain	31 (7.8)	368 (92.2)	<0.01	1	1
	Foreign-born	93 (17.3)	446 (82.7)			
Type of contact	Close	104 (13.1)	688 (86.9)	0.98	1	
	Frequent	21 (13.0)	140 (87.0)			
Setting	Home	89 (12.1)	646 (87.9)	0.09	1	1
	Community	36 (16.5)	182 (83.5)			
TST/IGRA conversion	Yes	3 (3.3)	89 (96.7)	<0.01	1	1
	No	122 (14.2)	739 (85.8)			
Smoking habit	No	50 (10.4)	431 (89.6)	0.21	1	1
	Yes	33 (13.5)	211 (86.5)			
DM	No	85 (11.6)	647 (88.4)	0.73	1	
	Yes	7 (13.2)	46 (86.8)			
HIV infection	No	95 (12.1)	693 (87.9)	0.52		
	Yes	0 (0.0)	3 (100)			
Alcohol abuse	No	78 (11.7)	590 (88.3)	0.74	1	
	Yes	5 (10.2)	44 (89.8)			

LTBI: latent tuberculosis infection; OR: odds ratio; aOR: odds ratio adjusted by country of origin, setting of contact, TST/IGRA conversion and smoking habit; TST/IGRA conversion: conversion in tuberculin screen test or IGRA seroconversion; DM: diabetes mellitus.

\*Percentage over the total without missing values;

\*\*p-value for the univariate analyses.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322.t002>

completers; 0.5% (CI: 0.1–3.4%) in contacts who had not been prescribed treatment; 5.0% (CI: 1.6–14.7%) in non-completers; and 1.0% (CI: 0.1–6.8%) in contacts for whom no information was available regarding the prescription and completion of LTBI treatment (Fig 3).

For all contacts, the overall probability of developing TB within five years was 1.8% (CI: 1.1–3.1). There were no statistically significant differences in risk between categories, except for the prescription and completion of LTBI treatment: 1.2% (CI: 0.5–2.9%) in contacts who completed LTBI treatment; 1.0% (CI: 0.2–4.0%) in contacts who had not been prescribed treatment; 11.2% (CI: 5.1–23.3%) in non-completers; and 1.0% (CI: 0.1–6.8%) in contacts for whom no information was available regarding the prescription and completion of LTBI treatment (Table 4 and Fig 3).

In terms of TB development, the etiologic fraction of contacts who had not completed LTBI treatment was 89.6% (CI: 65.7–96.9), i.e. 5 of the 6 TB cases who had not completed LTBI treatment would have been avoided if they had completed their treatment.

## Discussion

This study shows that contacts with LTBI who were detected by tracing contacts of SS+ PTB patients have a high incidence of TB during follow-up, which makes them a high-risk group.

**Table 3. Factors associated with non-completion of latent tuberculosis infection treatment.** 590 contacts (close and frequent contacts) to whom treatment had been prescribed; contacts were detected through contact tracing of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis cases. Barcelona 2008–2016.

		LTBI treatment		p-value**	OR	aOR
		Non-completion n = 72, n (%*)	Completion n = 518, n (%*)			
Age	<40 years	52 (13.3)	338 (86.7)	0.25	1	
	≥40 years	20 (10.1)	179 (89.9)			
Sex	Man	40 (12.1)	291 (87.9)	0.92	1	
	Woman	32 (12.4)	227 (87.6)			
Country of origin	Spain	20 (8.3)	222 (91.7)	0.02	1	1
	Foreign-born	50 (14.7)	290 (85.3)			
Type of contact	Close	58 (11.4)	452 (88.6)	0.12	1	
	Frequent	14 (17.5)	66 (82.5)			
Setting	Home	55 (10.9)	449 (89.1)	0.02	1	1
	Community	17 (19.8)	69 (80.2)			
TST/IGRA Conversion	Yes	4 (5.9)	64 (94.1)	0.09	1	
	No	68 (13.0)	454 (87.0)			
Smoking habit	No	34 (10.1)	303 (89.9)	0.59	1	
	Yes	16 (11.8)	120 (88.2)			
DM	No	48 (10.1)	428 (89.9)	0.25	1	
	Yes	5 (16.7)	25 (83.3)			
HIV infection	No	53 (10.4)	456 (89.6)	0.07	1	
	Yes	1 (50.0)	1 (50.0)			
Alcohol abuse	No	48 (11.0)	389 (89.0)	0.53	1	
	Yes	2 (7.1)	26 (92.9)			

LTBI: latent tuberculosis infection; OR: odds ratio; aOR: odds ratio adjusted by country of origin and setting of contact; TST/IGRA conversion: conversion in tuberculin screen test or IGRA seroconversion; DM: diabetes mellitus.

\*Percentage over the total without missing values;

\*\*p-value for the univariate analyses;

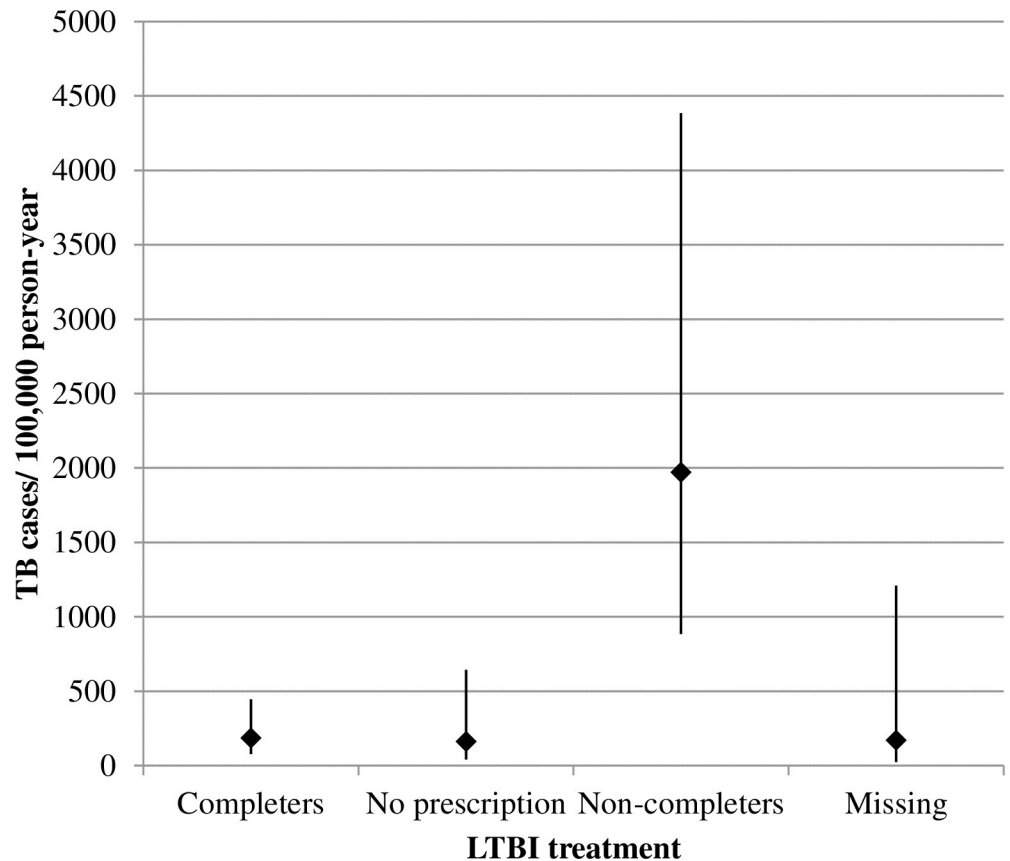
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322.t003>

In these cases, the incidence reached 290.1 cases per 100,000 PY, which is 17 times higher than the global incidence in Barcelona in the year 2016 (16.2 cases per 100,000 PY[13]).

Of all the contacts mentioned above, the highest-risk group was composed of contacts who had been prescribed LTBI treatment but did not complete it. Contacts in this group had 10-fold greater risk of developing TB than those who completed the treatment. In the contacts who did not complete treatment, the risk of developing tuberculosis was 5% at 2 years, and 11.2% at 5 years. In contrast, the risk was close to 1% among contacts who had not been prescribed treatment and in those who had completed LTBI treatment. These values are somewhat higher than estimated classically [2], and some of the results are comparable to those obtained in recent studies performed in low- and medium-incidence countries [4,5,22]. For instance, in our study we observed an incidence of 1969.9 cases/100,000 PY in contacts who had not completed treatment, while a study performed in Canada found an incidence of 1494 cases/100,000 PY[22] in the same group.

Our results also confirm that prescription and completion of LTBI treatment are effective in reducing the TB risk, since nearly 90% of the cases in which non-completer contacts developed TB would have been avoided if they had actually completed the treatment prescribed. In addition to the cases that would have been prevented in the short term, secondary cases of these contacts would also have been prevented, as contact tracing makes it possible to break





**Fig 2. Incidence of tuberculosis among 953 infected contacts (close and frequent contacts) detected through contact tracing of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis cases. Results stratified by prescription and completion of latent tuberculosis infection treatment. Barcelona 2008–2016.** Absolute value and 95% confidence intervals; TB: tuberculosis; LTBI: latent tuberculosis infection.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322.g002>

the chain of infection.[1] Remarkably, there were no differences in incidence between contacts who had not been prescribed LTBI treatment and those who had been prescribed the treatment and completed it. Even though all close contacts with LTBI are generally advised to follow treatment, various factors may render treatment inappropriate for medical reasons, such as: (i) suspected previous infection, which lowers the risk of reactivation [23]; (ii) co-morbidities that make the patient more vulnerable to the adverse effects of treatment[12]; and (iii) suspected poor adherence to treatment where prescribed. In light of these results, the contacts to whom treatment was not prescribed were generally older than those who were prescribed treatment, and probably had previous TB infections with a much lower risk of disease reactivation.

Another result of this study was the higher TB risk observed in women, even though this result was marginally significant. Some TB cases in men may have occurred after the end of the study period, since they had a shorter total follow-up than women; in fact, a single additional case of TB in men would have made the gender difference statistically non-significant. Men and women may be expected to have a similar risk of TB after adjusting for clinical and socio-demographical variables. Nevertheless, while at least one study reported higher risk in women [24], others have reported higher risk in men [25,26]. More work is necessary to definitively determine whether there is a real gender difference in risk and its determinants.



**Table 4. Risk factors for tuberculosis among 953 infected contacts (close and frequent contacts) detected through contact tracing of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis cases. Barcelona 2008–2016.**

		Incident TB cases (n)	% TB risk at 5 years (95% CI)	HR (CI95%)	aHR (CI95%)
Age	<40 years	10	2.4 (1.3–4.4)	1	1
	≥40 years	4	1.1 (0.4–3.0)	1.0 (0.9–1.0)	0.8 (0.5–1.5)
Sex	Man	4	1.1 (0.4–2.9)	1	1
	Woman	10	2.8 (1.5–5.2)	3.0 (0.9–9.7)	3.5 (1.1–11.3)
Country of origin	Spain	3	0.8 (0.3–2.4)	1	
	Foreign-born	11	3.0 (1.6–5.3)	3.3 (0.9–11.8)	
TST/IGRA Conversion	No	12	1.8 (1.0–3.1)	1	
	Yes	2	2.6 (0.7–10.0)	1.5 (0.3–6.8)	
Smoking habit	No	5	2.1 (1.1–4.1)	1	
	Yes	9	2.3 (0.9–5.3)	1.1 (0.4–3.4)	
DM	No	12	1.9 (1.1–3.3)	1	
	Yes	2	4.1 (1.0–15.6)	2.2 (0.5–10.0)	
HIV infection	No	14			
	Yes	0			
Alcohol abuse	No	14			
	Yes	0			
Prescription and completion of LTBI treatment	Completers	5	1.2 (0.5–2.9)	1	1
	No prescription	2	1.0 (0.3–4.0)	0.9 (0.2–4.5)	1.2 (0.2–6.3)
	Non-completers	6	11.2 (5.1–23.3)	9.8 (3.0–32.2)	9.4 (2.9–30.8)
	Missing	1	1.0 (0.1–6.8)	1.0 (0.1–8.2)	0.9 (0.1–7.7)

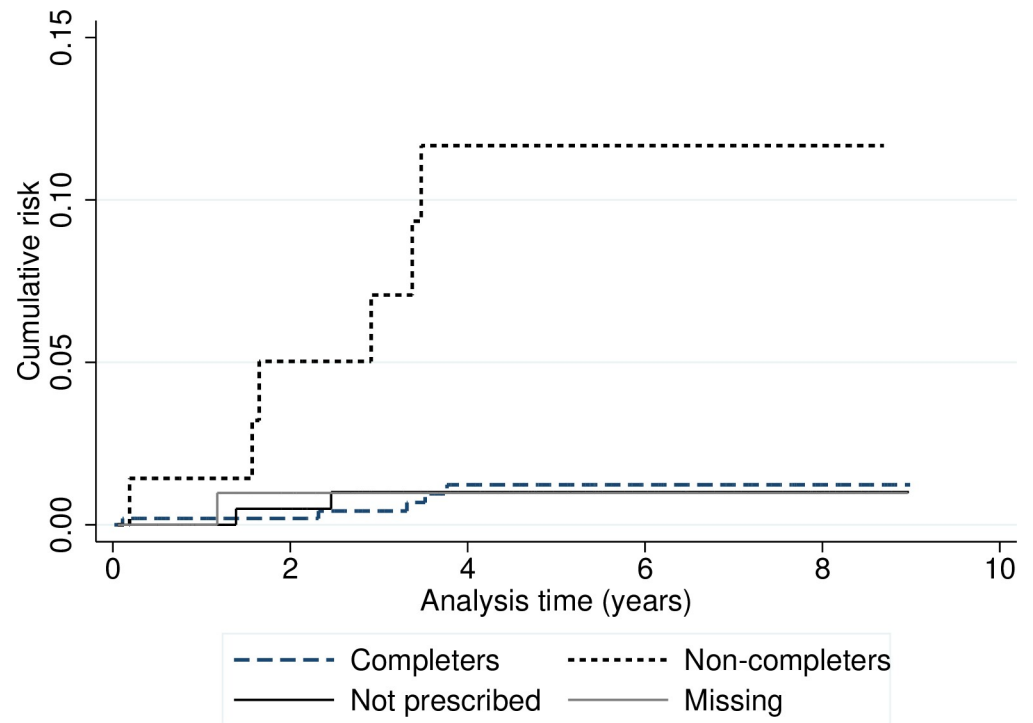
HR: hazard ratio; aHR: hazard ratio adjusted by age, sex and prescription and completion of LTBI treatment and stratified by country of origin as proportional hazards assumption was not complied (N = 952); TST/IGRA conversion: tuberculin screen test conversion or IGRA seroconversion; DM: diabetes mellitus; LTBI: latent tuberculosis infection.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322.t004>

A detailed analysis of the prescription and completion of LTBI treatment showed that in most cases contacts with missing values were foreign-born, community contacts of the index case, or non-converters in LTBI tests. These contacts had a similar profile to that of contacts who did not complete LTBI treatment, which could underestimate the incidence of TB in the total number of contacts.

Among foreign-born contacts, the lower treatment completion and higher percentage of individuals lost to follow-up suggest that this is an especially vulnerable group, for which specific strategies should be developed to improve follow-up and increase adherence. Programs that encourage linguistically- and culturally- sensitive care, free access to treatment, shorter treatments, and individualized care have proven useful in increasing compliance in this population [14,27,28].

The study has several limitations. First, we had limited access to information related to several factors that could have influenced the risk of TB such as the presence of immunosuppression due to diseases and other treatments [1]. Also, data were missing for some risk factors such as smoking habit, alcohol abuse, HIV infection and diabetes, as these are not systematically registered in contact follow-up. This issue, along with the small number of incident cases, may explain that none of the risk factors mentioned above increased TB risk in our cohort. Specifically, none of the 14 incident TB cases had HIV infection or a history of alcohol abuse, and while we found that DM was associated with a higher risk of TB, this association was not statistically significant.



**Fig 3. Cumulative risk of tuberculosis in 953 infected contacts (close and frequent contacts) detected through contact tracing of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis cases stratified by prescription and completion of latent tuberculosis infection treatment. Barcelona 2008–2016.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322.g003>

Second, the sample size and the lack of incident TB cases among contacts under 15 years of age only allowed us to create two age groups for the regression models. Even when risk is higher in contacts aged <15 years, this was not shown in follow-up since they had already appeared at the beginning of the contact tracing. Due to their vulnerability, TB cases in this age group probably appear even before the diagnosis of the index case. In our study population, a 60.7% of the contacts with either active TB or LTBI at the baseline contact tracing were co-prevalent TB cases in <5 years old, as compared to the 2.2% in  $\geq 40$  years old.

Third, only infected contacts were followed up in this study. Even though TST and IGRA are the recommended screening tests [19], they do not have optimal sensitivity [29] and some infected contacts might be misclassified as non-infected and therefore excluded, when in fact they are infected and have high TB risk.

Finally, the only contacts included were those of cases in which contact tracing was successful. This means that we do not have information on the characteristics and the TB risk of contacts that could not be traced or identified by the PCTB. Nevertheless, this proportion was low in SS+PTB cases, and would likely have little influence on the results.

This study also has several strong points. First, it is one of the few population-based studies to assess the incidence of TB at a community level. Second, it includes the complete records of cases and contacts registered by the Barcelona PCTB, which is an organized, expert system that ensures all new cases are registered, thus minimizing case loss and non-detection [16]. Third, we had access to shared clinical registers covering all of Catalonia, which allowed us to double-check the cases. Fourth, we had a long follow-up period for contacts, which in most cases included the periods in which TB risk was higher.

This study tackles an especially relevant topic, as countries with low TB incidence have proposed to achieve pre-elimination of this disease by 2035; according to the *End-TB* program guidelines of the World Health Organization (WHO)[30], this disease should be eliminated by 2050. Modeling studies show that treating the active disease only is insufficient to reduce TB incidence at a fast enough rate to eliminate it by 2050[31]. Unfortunately, LTBI treatment is not the standard of care in some countries. Therefore, in addition to ensuring that new TB cases are detected and treated, it is necessary to emphasize the importance of detecting and treating new LTBI [32] cases, and to develop and promote strategies that increase adherence [33]. In terms of TB research priorities for 2018, the WHO also focused on determining the incidence in at-risk populations, as this is a crucial factor for determining the potential benefits of LTBI treatment, and designing appropriate public health interventions[34].

This field requires a strong political commitment by each country to provide more resources for research, control, and surveillance programs that reinforce the role of contact tracing studies and LTBI treatment. Several strategies can be used to increase LTBI treatment compliance, such as administering directly observed treatment at the community level, introducing community health workers, or organizing clinical TB units like the one implemented in Barcelona [35–37]. Moreover, developing guidelines for new, more efficient, shorter, and better tolerated LTBI treatment regimes will also bring us closer to the WHO objectives, which now seem far away.

## Acknowledgments

The authors would like to thank all the health care and administrative staff of the Epidemiology Service, Barcelona Public Health Agency (PHAB), community health workers from PHAB, Servicios Clínicos/DOT Services and all physicians and TB nurses from the Barcelona TB clinical Units. Without them, this work would not have been possible.

\*The members of the Contact Tracing Group of the Tuberculosis Investigation Unit of Barcelona are Cristina Rius, Jesús Ospina, Tahir Rafi, Sayid Abdelkarim, Xiao Miao Lin, Ileana Burcea, Omar Diatta, Roser Clos, María-José Santomà, Imma Badosa and Gloria Rovira from the Epidemiology Service of the Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain; José Antonio Martínez and Carmen Ligeró from the Infectious Diseases Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; Anna Vilella from the Preventive Medicine and Epidemiology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; Virginia Pomar and Àngels Fontanet from the Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Israel Molina, Fernando Salvador, Adrián Sánchez-Montalva and Núria Saborit from the Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; José Ángel Rodrigo and Xavier Martínez from the Preventive Medicine and Epidemiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; M<sup>a</sup> Ángeles Jiménez, Celia Milà, Jordi Solsona, M<sup>a</sup> Luiza de Souza and Adela Cantos from the Tuberculosis Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; Hernando Knobel, Neus Jové and Francisca Sánchez from the Infectious Diseases Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; Xavier Casas Gracia and M<sup>a</sup> Carmen Ruiz from Serveis Clínic, Unitat Clínica de Tractament Directament Observat de la Tuberculosi, Barcelona, Spain. Lead author Cristina Rius ([crius@aspb.cat](mailto:crius@aspb.cat)).

## Author Contributions

**Conceptualization:** Joan-Pau Millet, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

**Data curation:** Mario Martin-Sanchez, Silvia Brugueras, Anna de Andrés, Pere Simon, Pilar Gorrindo, Miriam Ros, Eva Masdeu.

**Formal analysis:** Mario Martin-Sanchez.

**Funding acquisition:** Àngels Orcau.

**Investigation:** Mario Martin-Sanchez, Silvia Brugueras, Anna de Andrés, Pere Simon, Pilar Gorrindo, Miriam Ros, Eva Masdeu, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

**Methodology:** Mario Martin-Sanchez, Silvia Brugueras, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

**Project administration:** Joan-Pau Millet, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

**Resources:** Mario Martin-Sanchez, Joan-Pau Millet, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

**Supervision:** Mario Martin-Sanchez, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

**Validation:** Mario Martin-Sanchez, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

**Visualization:** Àngels Orcau.

**Writing – original draft:** Mario Martin-Sanchez, Joan-Pau Millet, Àngels Orcau.

**Writing – review & editing:** Mario Martin-Sanchez, Joan-Pau Millet, Joan A. Caylà, Àngels Orcau.

## References

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2013; 41(1):140–56. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070812> PMID: 22936710
2. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1985; 60:117–9.
3. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: A European consensus. *Eur Respir J*. 2010; 36(4):925–49. <https://doi.org/10.1183/09031936.00201609> PMID: 20889463
4. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190:1044–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1159OC> PMID: 25265362
5. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection . . . 15%? *Chest*. 2016; 149(2): 516–25. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.017> PMID: 26867835
6. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. 2013; 2013:828939. <https://doi.org/10.1155/2013/828939> PMID: 23476764
7. Lee M-R, Ho C-M, Lee C-H, Lee M-C, Chang L-Y, Yu K-L, et al. Tuberculosis contact investigation in an intermediate burden setting: implications from a large tuberculosis contact cohort in Taiwan. *Eur Respir J*. 2017; 50(2):1–4.
8. Lee MSN, Leung CC, Kam KM, Wong MY, Leung MCM, Tam CM, et al. Early and late tuberculosis risks among close contacts in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12(3):281–7. PMID: 18284833
9. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection a network meta-analysis. Vol. 161, *Annals of Internal Medicine*. 2014; 419–28. <https://doi.org/10.7326/M14-1019> PMID: 25111745
10. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2011; 365(23):2155–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104875> PMID: 22150035
11. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection—the promise and the challenges. Vol. 56, *International Journal of Infectious Diseases*. 2017.; 56: 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.006> PMID: 27872018
12. American Thoracic Society/Centers for Disease Control/Infectious Diseases Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 II):1–77. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.ed14-99> PMID: 10619788

13. Orcau À, Caylà JA, Rius C. [Tuberculosis in Barcelona. Report 2016]. 2018. Available from: [http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/10/ASPB\\_Tuberculosis-Barcelona-Informe-2016-1.pdf](http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/10/ASPB_Tuberculosis-Barcelona-Informe-2016-1.pdf)
14. Hirsch-Moverman Y, Daftary a, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2008; 12(11):1235–54. PMID: [18926033](#)
15. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. International union against tuberculosis committee on prophylaxis. *Bull World Health Organ*. 1982; 60(4):555–64. PMID: [6754120](#)
16. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: An organizational problem. *BMC Medicine*. 2011; 9:127. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-127> PMID: [22122865](#)
17. Barrabeig-Fabregat I, Clotet L, Godoy-Garcia P, Mercè R, Orcau-Palau A, Parrón-Bernabé I, et al. Recomanacions per a la realització d'estudis de contactes de malalts amb tuberculosi a Catalunya. Barcelona Secr Salut Pública. 2016. Available from [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/T/tuberculosis/documents\\_prof/arxius/tbc\\_estudicontactes\\_def.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/T/tuberculosis/documents_prof/arxius/tbc_estudicontactes_def.pdf)
18. Rutledge TF, Boyd MF, Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly Rep Recomm reports / Centers Dis Control* [Internet]. 2010; 59(RR-5):1–25.
19. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016; 64(April):111–5.
20. Schoenfeld D. Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1980; 67(1):145–53.
21. Newson RB. Attributable and unattributable risks and fractions and other scenario comparisons. *Stata J*. 2013; 13(4):672–98.
22. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: A 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(9):1112–9. PMID: [20819255](#)
23. Esmail H, Barry CE, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2014; 369(1645):20130437–20130437.
24. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974; 99(2):131–8. PMID: [4810628](#)
25. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med*. 2009; 6(12).
26. vom Steeg LG, Klein SL. SeXX Matters in Infectious Disease Pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2016; 12(2):1–6.
27. Ailinger RL, Martyn D, Lasus H, Lima Garcia N. The effect of a cultural intervention on adherence to latent tuberculosis infection therapy in latino immigrants. *Public Health Nurs*. 2010; 27(2):115–20. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1446.2010.00834.x> PMID: [20433665](#)
28. Peluso MJ, Hung A, Lukasiewicz A, Chang H, Ramallo J, Bartlett M, et al. Successful Management of Latent Tuberculosis Infection in an Underserved Community by a Student-run Free Clinic. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2014; 25(2):837–62. <https://doi.org/10.1353/hpu.2014.0109> PMID: [24858889](#)
29. Al-Orainey IO. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? *Ann Thorac Med*. 2009; 4(1):5–9. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.44778> PMID: [19561914](#)
30. WHO. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. 2017. 1–262 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>
31. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for Tuberculosis Elimination. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2013; 34(1):271–86.
32. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. The End TB Strategy. *Lancet*. 2015; 6736(15):1–3.
33. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection. *Ann Intern Med*. 2017; 167(10):689–697. <https://doi.org/10.7326/M17-1150> PMID: [29114781](#)
34. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization, editor. 2018; 32–33.

35. Zhang H, Ehiri J, Yang H, Tang S, Li Y. Impact of community-based DOT on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0147744 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147744> PMID: 26849656
36. Liu Y, Birch S, Newbold KB, Essue BM. Barriers to treatment adherence for individuals with latent tuberculosis infection: A systematic search and narrative synthesis of the literature. *Int J Health Plann Manage*. 2018; 33(2):416–33;
37. Brugueras S, Orcau À, Millet J-P, Espinosa L, de Andrés A, Gorrindo P, et al. Tuberculosis clinical units improve contact tracing. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2016; 20(12):1572–9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0147> PMID: 28000581

## **ARTICLE 2**

### **Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia**

Brugueras S, Molina VI, Casas X, González YD, Forcada N, Romero D, Rodés A, Altet MN, Maldonado J, Martín-Sánchez M, Caylà JA, Orcau À, Rius C, Millet JP. Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia. *PloS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0227291.

## RESEARCH ARTICLE

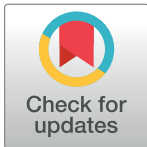
## Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia

Sílvia Brugueras<sup>1,2,3</sup>\*, Vinicio-Israel Molina<sup>4</sup>, Xavier Casas<sup>4</sup>, Yoel-Domingo González<sup>4</sup>, Nuria Forcada<sup>4</sup>, Dora Romero<sup>4</sup>, Anna Rodés<sup>5</sup>, Maria-Neus Altet<sup>4</sup>, José Maldonado<sup>4</sup>, Mario Martín-Sánchez<sup>6</sup>, Joan A. Caylà<sup>7</sup>, Àngels Orcau<sup>1,2,7</sup>, Cristina Rius<sup>1,2,3</sup>, Joan-Pau Millet<sup>1,2,4,7</sup>

**1** Epidemiology Service, Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), Barcelona, Spain, **2** Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain, **3** Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Serveis Clínic, Barcelona, Spain, **5** Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, Spain, **6** Preventive Medicine and Public Health Training Unit Parc de Salut Mar—Pompeu Fabra University—Public Health Agency of Barcelona (PSMar-UPF-ASPB), Barcelona, Spain, **7** Foundation of the Tuberculosis Research Unit of Barcelona (fuiTB), Barcelona, Spain

\* These authors contributed equally to this work.

\* [silviabruguerastorrella@gmail.com](mailto:silviabruguerastorrella@gmail.com)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Brugueras S, Molina V-I, Casas X, González Y-D, Forcada N, Romero D, et al. (2020) Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia. PLoS ONE 15 (1): e0227291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291>

**Editor:** Kristien Verdonck, Institute of Tropical Medicine Antwerp, BELGIUM

**Received:** April 30, 2019

**Accepted:** December 16, 2019

**Published:** January 15, 2020

**Copyright:** © 2020 Brugueras et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Data cannot be shared publicly because of ethical restrictions to the data. Furthermore, the database in itself is the property of Serveis Clínic and the Public Health Agencies of Catalonia and Barcelona and is not intended for use outside of its institutions and centers. However, readers interested in requesting any anonymized data may contact Serveis Clínic ([administracio@serviciosclinicos.com](mailto:administracio@serviciosclinicos.com); contact person: Maria-Teresa Moliner) or the Epidemiology Service of the Public Health Agency of Barcelona ([mdu@aspb.cat](mailto:mdu@aspb.cat); contact person: Carmen Serrano)

## Abstract

## Background

Patients with a history of tuberculosis (TB) have a high probability of recurrence because long-term cure is not always maintained in successfully treated patients. The aim of this study was to identify the probability of TB recurrence and its predictive factors in a cohort of socially vulnerable patients who completed treatment in the TB referral center in Catalonia, which acts as the center for patients with social and health problems.

## Methods

This retrospective open cohort study included all patients diagnosed with TB who were admitted and successfully treated in Serveis Clínic between 2000 and 2016 and who remained disease-free for a minimum of 1 year after treatment completion. We calculated the incidence density of TB recurrences per person-years of follow-up. We also estimated the cumulative incidence of TB recurrence at 1, 2, 5, and 10 years of follow-up. Bivariate analysis was conducted using Kaplan-Meier curves. Multivariate analysis was conducted using Cox regression. Hazard ratios (HR) were calculated with their 95% confidence intervals (95%CI).

## Results

There were 839 patients and 24 recurrences (2.9%), representing 0.49 per 100 person-years. The probability of a recurrence was 0.63% at 1 year of follow-up, 1.35% at 2 years, and 3.69% at 5 years. The multivariate analysis showed that the predictive factors of recurrence were age older than 34 years (aHR = 3.90; CI = 1.06–14.34 at age 35–45 years and aHR = 3.88; CI = 1.02–14.80 at age >45 years) and resistance to at least one anti-TB drug (aHR = 2.91; CI = 1.11–7.65).



to have access to the databases used to carry out the study.

**Funding:** The health center Serveis Clínic provided support in the form of salaries for authors VIM, XC, YDG, NF, DR, NA, JM, JPM, but did not have any additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The specific roles of these authors are articulated in the 'author contributions' section. VIM funded by SEPAR research grant. Project 088/2015. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) <https://www.separ.es/>. 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. The health center Serveis Clínic provided support in the form of salaries for some of the authors. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

## Conclusions

Attention should be paid to socially vulnerable persons older than 34 years with a previous episode of resistant TB. Surveillance resources should be directed toward adequately treated patients who nevertheless have a high risk of recurrence.

## Introduction

In 2017, there were an estimated 10 million people with tuberculosis (TB) worldwide. Although considerable progress has been made in the last few years, the main obstacles to controlling the infection are human immunodeficiency virus (HIV), the increase in antibiotic resistance, and the problem of TB in large cities associated with socially vulnerable populations at risk of social exclusion, such as drug users, alcoholics, and economic immigrants [1–4]. Interest in TB recurrences has been growing because, despite efforts to control the disease globally, long-term cure is not maintained in all successfully treated patients [5,6]. Compared with patients without a prior TB episode, those with a history of TB are at higher risk of contracting the disease again [7].

Tuberculosis recurrence can be defined as a new episode occurring in adequately treated patients who completed therapy [8]. Both the Centers for Disease Control and the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) accept that all TB episodes occurring 1 year or later after treatment completion in patients who were therefore disease-free should be considered as new TB cases and consequently as recurrences [9,10].

In areas with a low incidence of TB, most recurrences are attributed to reactivation or incomplete cure of the first TB episode, instead of a new infection due to repeat exposure. In contrast, the latter is more common in countries with a high burden of the disease, where transmission is highly frequent [5,11–13].

While the factors associated with poor treatment adherence are well known, there are few reports of recurrence rates and their associated factors in vulnerable populations in countries with a medium or low incidence [5,6,14,15]. Such knowledge would help to identify the populations that are most susceptible and which have the highest risk of recurrent TB. This would allow the design of strategies and help to focus efforts and interventions on post-treatment follow-up and application of public health measures to minimize the risk of a new episode.

In Catalonia, directly observed treatment (DOT) is not indicated in all TB patients. DOT is indicated in patients with risk factors for treatment non-adherence (alcohol or substance abuse, homelessness or immigration from countries with a high TB burden) or those with antibiotic resistance [16]. Serveis Clínic is a center providing community-based DOT and also has a TB clinic that is the referral center for the whole of Catalonia and serves as the center for patients with risk factors, poor adherence, multidrug resistant TB (MDR-TB) or extensively drug-resistant TB (XDR).

The aim of this study was to determine the probability of TB recurrence and its predictive factors in a cohort of especially vulnerable patients who completed treatment in Serveis Clínic.

## Methods

### Study design and setting

This retrospective, open cohort study included all patients with TB admitted to Serveis Clínic and who started treatment between 2000 and 2016.

## Study population

The study population consisted of patients with a diagnosis of TB, who were successfully treated and disease-free a minimum of 1 year after completing treatment and who started treatment after 1st January, 2000. Patient inclusion ended with patients who were successfully treated up to 30th October, 2016. The patients were retrospectively followed-up until 30th October, 2017. Length of follow-up was calculated bearing in mind the time interval between treatment end and 1 year until recurrence, death, change of address, or end of the study. A flow diagram of included patients and recurrences is shown in [S1 Fig](#).

## Definitions

TB recurrence was defined as the presence of a new episode of the disease after completion of adequate treatment in persons considered to have been successfully treated and disease-free for a minimum of 1 year after the end of treatment [9,10].

A cured patient was a patient whose sputum smear or culture was positive at the beginning of the treatment but who was smear- or culture-negative in the last month of treatment and on at least one previous occasion. Patients who completed treatment but who did not have a negative sputum smear or culture result in the last month of treatment and on at least one previous occasion were classified as having “completed treatment”. These two categories were considered as treatment success [17].

A homeless person was defined as a person living on the street or in municipal facilities (with no fixed abode) and who could be at risk of homelessness at any moment.

Prison or legal problems were defined as persons with a history of incarceration in jail.

A smoker was defined as any person smoking any number of cigarettes every day during the last month, including one.

Alcohol abuse was defined as alcohol consumption above 280 g per week in men and over 170 g in women.

Substance abuse was defined as harmful or hazardous use of psychoactive substances.

## Information sources and variables

Information on cases was obtained from the clinical histories at Serveis Clínic. Cases were followed-up by consulting the clinical histories at Serveis Clínic, the registry of TB cases of the TB Control Programs of Barcelona and Catalonia, the Shared Clinical History of Catalonia, the Central Registry of Insured Persons, and the Barcelona census. Epidemiological information on the disease and the sociodemographic characteristics of cases were completed by using these registries. The final follow-up date and status of TB patients who had left Catalonia or had died were also obtained from these registries.

The dependent variable was the presence or absence of recurrence. The independent variables were age (tertiles), sex, country of origin (Spain/outside Spain), homelessness, prison or legal problems, smoking, alcohol abuse, substance abuse, HIV infection, hepatitis C, diabetes, pulmonary comorbidities, type of TB (pulmonary, extrapulmonary), chest x-ray (presence or absence of cavitations), resistances, type of resistance (rifampicin, other drugs), treatment length, and prior TB episodes.

## Ethical considerations

All data were fully anonymized and were kept strictly confidential following the ethical principles of the Declaration of Helsinki [18], the Spanish Data Protection Law 3/2018 [19], and the General Data Protection Regulation (EU) No. 2016/679 [20]. The project was approved by the

ethics committee for clinical research of Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona (no. PR(AG)19/2016).

## Data analysis

We analyzed the distribution of frequencies and calculated measures of central tendency, the median and interquartile range (IQR). Univariate analysis was conducted with quantitative and qualitative variables.

Incidence density was calculated both overall and stratified by age group, country of origin, smoking, alcohol abuse, HIV infection, type of TB, prior episode of TB, and resistance to at least one drug. Incidence density was expressed in 100 person-years of follow-up. The numerator was the total number of TB recurrences in the study period and the denominator was the sum of all the individual follow-up periods.

We calculated the cumulative incidence of TB recurrences at 1, 2, 5, and 10 years of follow-up with 95% confidence intervals (95%CI). The risk of recurrence at 5 years was calculated according to the various independent variables. The cumulative incidence of TB recurrence was estimated by Kaplan-Meier curves both overall and stratified by country of origin, smoking, age group, and prior TB episodes. Groups were compared using the log rank test, taking a P-value less than 0.05 as statistically significant.

Based on Cox proportional hazards models, crude and adjusted hazard ratios (HR) for the risk of recurrence and their 95% CI were calculated by multivariate analysis. A model was created with all the variables and those with a P-value higher than 0.2 in the bivariate analysis were progressively excluded. For each variable included in the model, we confirmed that the risks were proportional through Schoenfeld's partial residuals. To compare the Cox proportional hazards models, we used Akaike's information criterion and Bayesian information criterion.

The statistical analysis was performed using the SPSS25 and STATA (Versión 13.0; Stata Corp, College Station, TX) programs.

## Results

Between 2000 and 2016, a total of 1064 patients with TB were admitted to Serveis Clínics. Of these, we excluded 225 patients from the cohort (55 lost to follow-up during treatment, 20 moved home, 77 had no health card number, and 73 did not have a minimum of 1 year of follow-up after cure). In all, 839 successfully treated patients who were disease-free at a minimum of 1 year were followed-up (S1 Fig).

Among the 839 patients, the median age was 40 years (IQR, 31–50), 727 (86.7%) were men and 467 (55.7%) were immigrants. A total of 158 (18.8%) were homeless, 74 (8.8%) had been in prison or had legal problems, 583 (69.5%) smoked, 379 (45.2%) showed risky alcohol consumption, and 171 (20.4%) were drug users. In all, 185 (22.1%) had HIV infection and 141 (16.8%) had hepatitis C infection. Most (88.0%) had pulmonary TB, 40.9% had cavities on chest x-ray, and 13.6% were resistant to at least one drug. There were 24 recurrences (2.9%) during the follow-up period (2000–2017) (Table 1).

The mean length of follow-up in the 839 patients was 5.81 years and the median was 4.74 years (IQR 2.20–9.01). Among the 839 TB cases in the cohort, the Incidence density of recurrence was 0.49 per 100 person-years (492.65 per 100,000 PY). There were no significant differences between the groups in the variables analyzed. Even so, comparison of Incidence density by age groups showed that it was higher among patients aged 35–45 years, followed by the group aged 45 years, and lastly by that aged 15–34 years. Incidence density was higher in patients born in Spain than in those born outside Spain, among smokers, patients with risky

**Table 1. Probability of recurrence by various sociodemographic, epidemiological and clinical factors in the 2000–2016 tuberculosis cohort of Serveis Clínics, Catalonia.**

Variables	Categories	Cases (N = 839) N (%)	Recurrences (N = 24) N (%)	No recurrences (N = 815) N (%)	cHR (95% CI)	P-value	aHR (95% CI)**	P-value
<b>Age</b>	Median	40 (31–50)	43.5 (37–51)	40 (31–49)				
<b>Age groups</b>	15–34	296 (35.3)	3 (12.5)	293 (36.0)	1		1	
	35–45	263 (31.3)	11 (45.8)	252 (30.9)	4.41 (1.23–15.80)	0.023	3.90 (1.06–14.34)	0.04
	>45	280 (33.4)	10 (41.7)	270 (33.1)	3.81 (1.05–13.86)	0.042	3.88 (1.02–14.80)	0.047
<b>Sex</b>	Men	727 (86.7)	23 (95.8)	704 (86.4)	3.75 (0.51–27.80)	0.195		
	Women	112 (13.3)	1 (4.2)	111 (13.6)	1			
<b>Country of origin</b>	Spain	372 (44.3)	15 (62.5)	357 (43.8)	2.06 (0.90–4.71)	0.086		
	Outside Spain	467 (55.7)	9 (37.5)	458 (56.2)	1			
<b>Homelessness</b>	No	681 (81.2)	21 (87.5)	660 (81.0)	1			
	Yes	158 (18.8)	3 (12.5)	155 (19.0)	0.69 (0.21–2.33)	0.553		
<b>Prison or legal problems</b>	No	765 (91.2)	22 (91.7)	743 (91.2)	1			
	Yes	74 (8.8)	2 (8.3)	72 (8.8)	0.97 (0.23–4.14)	0.971		
<b>Smoking</b>	No	256 (30.5)	2 (8.3)	254 (31.2)	1		1	
	Yes	583 (69.5)	22 (91.7)	561 (68.8)	4.54 (1.07–19.32)	0.04	3.51 (0.80–15.37)	0.095
<b>Alcohol abuse</b>	No	460 (54.8)	9 (37.5)	451 (55.3)	1			
	Yes	379 (45.2)	15 (62.5)	364 (44.7)	1.93 (0.85–4.42)	0.118		
<b>Substance abuse</b>	No	668 (79.6)	18 (75.0)	650 (79.8)	1			
	Yes	171 (20.4)	6 (25.0)	165 (20.2)	1.29 (0.51–3.25)	0.588		
<b>HIV infection</b>	No	654 (77.9)	17 (70.8)	637 (78.2)	1			
	Yes	185 (22.1)	7 (29.2)	178 (21.8)	1.52 (0.63–3.68)	0.348		
<b>Hepatitis C</b>	No	698 (83.2)	18 (75.0)	680 (83.4)	1			
	Yes	141 (16.8)	6 (25.0)	135 (16.6)	1.76 (0.70–4.43)	0.231		
<b>Diabetes</b>	No	788 (93.9)	21 (87.5)	767 (94.1)	1			
	Yes	51 (6.1)	3 (12.5)	48 (5.9)	2.28 (0.68–7.64)	0.182		
<b>Pulmonary comorbidities</b>	No	740 (88.2)	21 (87.5)	719 (88.2)	1			
	Yes	99 (11.8)	3 (12.5)	96 (11.8)	1.16 (0.35–3.89)	0.809		
<b>Type of TB</b>	Extrapulmonary	101 (12.0)	5 (20.8)	96 (11.8)	1.90 (0.71–5.10)	0.201	2.57 (0.94–6.99)	0.065
	Pulmonary	738 (88.0)	19 (79.2)	719 (88.2)	1		1	
<b>Chest x-ray</b>	Absence of cavitations	496 (59.1)	16 (66.7)	480 (58.9)	1			
	Presence of cavitations	343 (40.9)	8 (33.3)	335 (41.1)	0.71 (0.30–1.65)	0.419		
<b>Resistance</b>	No	725 (86.4)	18 (75.0)	707 (86.7)	1		1	
	Yes	114 (13.6)	6 (25.0)	108 (13.3)	2.26 (0.90–5.71)	0.083	2.91 (1.11–7.65)	0.031

(Continued)

Table 1. (Continued)

Variables	Categories	Cases (N = 839) N (%)	Recurrences (N = 24) N (%)	No recurrences (N = 815) N (%)	cHR (95% CI)	P-value	aHR (95% CI)**	P-value
Type of resistance	No	725 (86.4)	18 (2.5)	707 (97.5)	1			
	Rifampicin	60 (7.2)	3 (5.0)	57 (95.0)	2.09 (0.61–7.08)	0.239		
	Other resistances	54 (6.4)	3 (5.6)	51 (94.4)	2.48 (0.73–8.41)	0.146		
Treatment length	6 months	397 (47.3)	7 (29.2)	390 (47.9)	1			
	9 months	238 (28.4)	11 (45.8)	227 (27.9)	2.76 (1.07–7.11)	0.036		
	12 months	70 (8.3)	1 (4.2)	69 (8.5)	0.83 (0.10–6.76)	0.863		
	18–24 months	134 (16.0)	5 (20.8)	129 (15.8)	2.28 (0.72–7.18)	0.16		
Prior TB episodes	No	673 (80.2)	15 (62.5)	658 (80.7)	1		1	
	Yes	166 (19.8)	9 (37.5)	157 (19.3)	2.49 (1.09–5.69)	0.031	2.12 (0.91–4.94)	0.081

\*\* Schoenfeld Residuals Test chi-square = 6.13 p-value = 0.09

cHR: crude hazard ratio; aHR: adjusted hazard ratio; 95%CI: 95% confidence interval; HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.t001>

alcohol intake, and HIV-infected patients, as well as among patients with pulmonary TB, patients with resistance to at least one drug, and those with a prior episode of TB (Table 2).

The probability of recurrence in patients with TB admitted to Serveis Clínic and successfully treated was 0.63% (95% CI: 0.26–1.51) at the end of 1 year of follow-up, and was 1.35% at 2 years (95% CI:0.73–2.49), 3.69% at 5 years (95% CI: 2.45–5.54) and 3.98% at 10 years (95%

Table 2. Incidence density of recurrence among tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort of Serveis Clínic, Catalonia.

Variables	Categories	N	ID per 100 PY	95%CI
Global		839	0.49	0.33–0.74
Age groups	15–34	296	0.16	0.05–0.51
	35–45	263	0.73	0.40–1.32
	>45	280	0.66	0.35–1.22
Country of origin	Spain	372	0.66	0.40–1.10
	Outside Spain	467	0.35	0.18–0.66
Smoking	No	256	0.15	0.04–0.59
	Yes	583	0.63	0.41–0.95
Alcohol abuse	No	460	0.35	0.18–0.67
	Yes	379	0.65	0.39–1.08
HIV infection	No	654	0.45	0.28–0.72
	Yes	185	0.66	0.32–1.39
TB localization	Extrapulmonary	101	0.95	0.39–2.28
	Pulmonary	738	0.44	0.28–0.69
Resistances	No	725	0.42	0.27–0.67
	Yes	114	0.97	0.44–2.16
Prior TB episodes	No	673	0.39	0.23–0.64
	Yes	166	0.92	0.48–1.77

ID: incidence density; PY: person-years of follow-up; 95%CI: 95% confidence intervals; HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.t002>

**Table 3. Cumulative incidence of tuberculosis recurrences at 1, 2, 5, and 10 years of follow-up.**

Time (years of follow-up)	Risk (%)	95%CI
1 year	0.63	0.26–1.51
2 years	1.35	0.73–2.49
5 years	3.69	2.45–5.54
10 years	3.98	2.65–5.95

95%CI: 95% confidence intervals.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.t003>

CI: 2.65–5.95) (Table 3). No statistically significant differences were found in recurrence risk at 5 years among the variables analyzed (Table 4).

The recurrence risk was higher among smokers ( $p = 0.024$ ), patients older than 34 years ( $p = 0.043$ ), and those with a prior TB episode ( $p = 0.025$ ) (Figs 1–6). The Schoenfeld test showed that the risks were proportional over time for all variables.

On univariate analysis, the factors predictive of a subsequent TB episode were age between 35 and 45 years (cHR: 4.406 CI: 1.229–15.795) and age older than 45 years (cHR: 3.814 CI: 1.049–13.859), smoking (cHR: 4.542 CI: 1.068–19.317), having received treatment for 9 months (cHR: 2.755 CI: 1.068–7.108), and having had a prior TB episode (cHR: 2.49 CI: 1.089–5.689) (Table 1).

On multivariate analysis, the factors predictive of recurrence were age older than 34 years (aHR = 3.90; CI = 1.06–14.34 in the group aged 35–45 years and aHR = 3.88; CI = 1.02–14.80 in that aged >45 years) and resistance to at least one anti-TB drug (aHR = 2.91; CI = 1.11–7.65) (Table 1).

## Discussion

Among the 839 TB cases in the cohort, there were 24 recurrences (2.9%), representing a rate of 0.49 per 100 person-years (95%CI: 0.33–0.74), and indicating that, for every 200 TB patients successfully treated and disease-free at 1 year, there was 1 recurrence. The factors predictive of recurrence among patients admitted to Serveis Clínic and successfully treated between 2000 and 2016 were age and drug resistance in the first TB episode.

Considering that this study was conducted in vulnerable individuals with risk factors, we believe that the incidence density of recurrences was low in comparison with incidence rates of TB recurrence reported by other studies conducted in the city of Barcelona (0.53 per 100 person-years in the period 1995–1997 and 0.34 per 100 person-years between 2003–2006 since one year after treatment completion) [14,21], in other European regions such as England and Wales (0.41 per 100 person-years after 12 months from the initial notification from 1998–2005) [22], New South Wales, Australia (71 per 100,000 person-years since treatment completion from 1994–2006) [23] and in countries with a low TB burden (1.8 per 100 person-years at 12 months of follow-up) [6].

This low recurrence rate, which is similar to recurrence rates reported in the general population, could indicate that recurrence is not related to the sociodemographic and clinical risk factors present in the population admitted to the TB clinic of Serveis Clínic. That is, that patients with risk factors for poor adherence have the same recurrence risk as the general population.

The incidence of TB in Catalonia during the study period oscillated between 27.6/100,000 inhabitants in the year 2000 and 13.3/100,000 inhabitants in 2016 [24]. The incidence rate for recurrence in the clinic was between 17 and 36 times higher than that for TB in the general population. As already indicated by other studies, the recurrence rate is higher than the rate of

**Table 4. Percentage of recurrence risk according to various clinical-epidemiological factors at 5 years of follow-up among tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort, Serveis Clínic, Catalonia.**

Variables	Categories	Recurrences N = 24 (%)	Recurrence risk at 5 years (%)	95%CI
Age groups (years)	15–34	3 (12.5)	1.55	0.49–4.83
	35–45	11 (45.8)	5.61	3.11–9.99
	>45	10 (41.7)	4.21	2.18–8.03
Sex	Men	23 (95.8)	4.1	2.69–6.21
	Women	1 (4.2)	1.12	0.16–7.71
Country of origin	Spain	15 (62.5)	4.76	2.82–7.97
	Outside Spain	9 (37.5)	2.83	1.47–5.43
Homelessness	No	21 (87.5)	3.77	2.43–5.81
	Yes	3 (12.5)	3.49	1.11–10.7
Prison or legal problems	No	22 (91.7)	3.73	2.43–5.72
	Yes	2 (8.3)	3.08	0.77–11.82
Smoking	No	2 (8.3)	1.44	0.35–5.8
	Yes	22 (91.7)	4.62	3.02–7.04
Alcohol abuse	No	9 (37.5)	2.57	1.28–5.12
	Yes	15 (62.5)	5	3.02–8.24
Substance abuse	No	18 (75.0)	3.4	2.11–5.46
	Yes	6 (25.0)	4.85	2.16–10.71
HIV infection	No	17 (70.8)	3.22	1.97–5.25
	Yes	7 (29.2)	5.47	2.59–11.37
Hepatitis C	No	18 (75.0)	3.24	2.01–5.19
	Yes	6 (25.0)	6.2	2.74–13.74
Diabetes	No	21 (87.5)	3.4	2.19–5.26
	Yes	3 (12.5)	7.87	2.56–22.86
Pulmonary comorbidities	No	21 (87.5)	3.62	2.33–5.61
	Yes	3 (12.5)	4.09	1.32–12.28
TB localization	Extrapulmonary	5 (20.8)	7.77	3.23–18.07
	Pulmonary	19 (79.2)	3.13	1.97–4.96
Chest x-ray	Absence of cavitations	16 (66.7)	4.6	2.81–7.48
	Presence of cavitations	8 (33.3)	2.45	1.17–5.1
Resistance	No	18 (75.0)	3.17	1.96–5.11
	Yes	6 (25.0)	7.32	3.35–15.63
Treatment length	6 months	7 (29.2)	1.73	0.78–3.84
	9 months	11 (45.8)	7.04	3.91–12.53
	12 months	1 (4.2)	1.79	0.25–12.01
	18–24 months	5 (20.8)	4.86	2.03–11.39
Prior TB episodes	No	15 (62.5)	2.87	1.69–4.85
	Yes	9 (37.5)	7.01	3.67–13.18

95%CI: 95% confidence intervals; HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.t004>

new TB cases [7]. A review by Rosser et al. also indicates that patients cured of a TB episode have a higher risk of TB than those without prior infection. These authors estimated that the TB rate was 31.5 times higher in recurrences than in new TB cases [5].

Recurrences include both endogenous reactivations and exogenous reinfections. Other studies performed in areas with a low burden of the disease have concluded that relapses of a



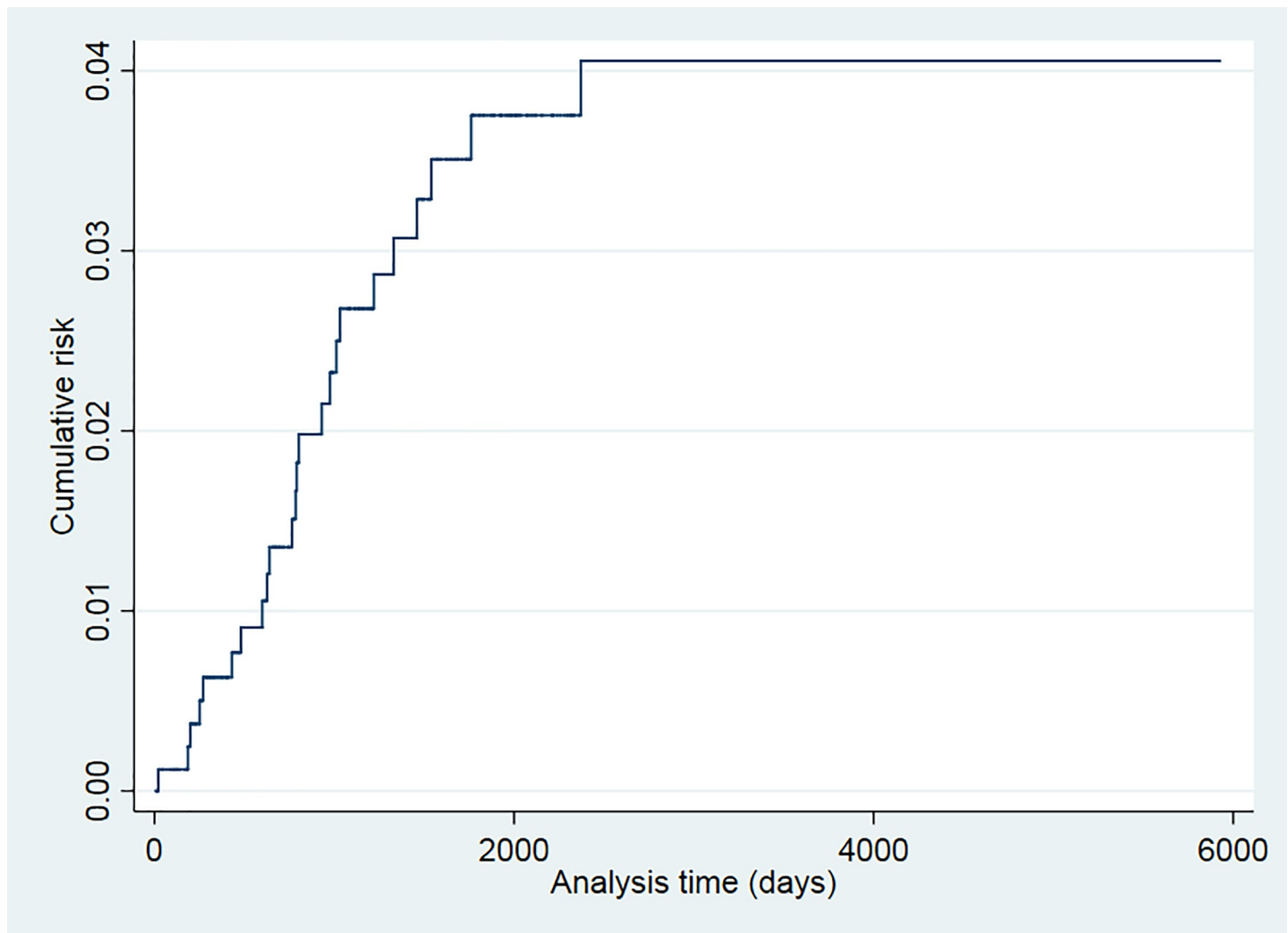


Fig 1. Kaplan-Meier curves of tuberculosis recurrence risk among all tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort of Serveis Clínics, Catalonia.

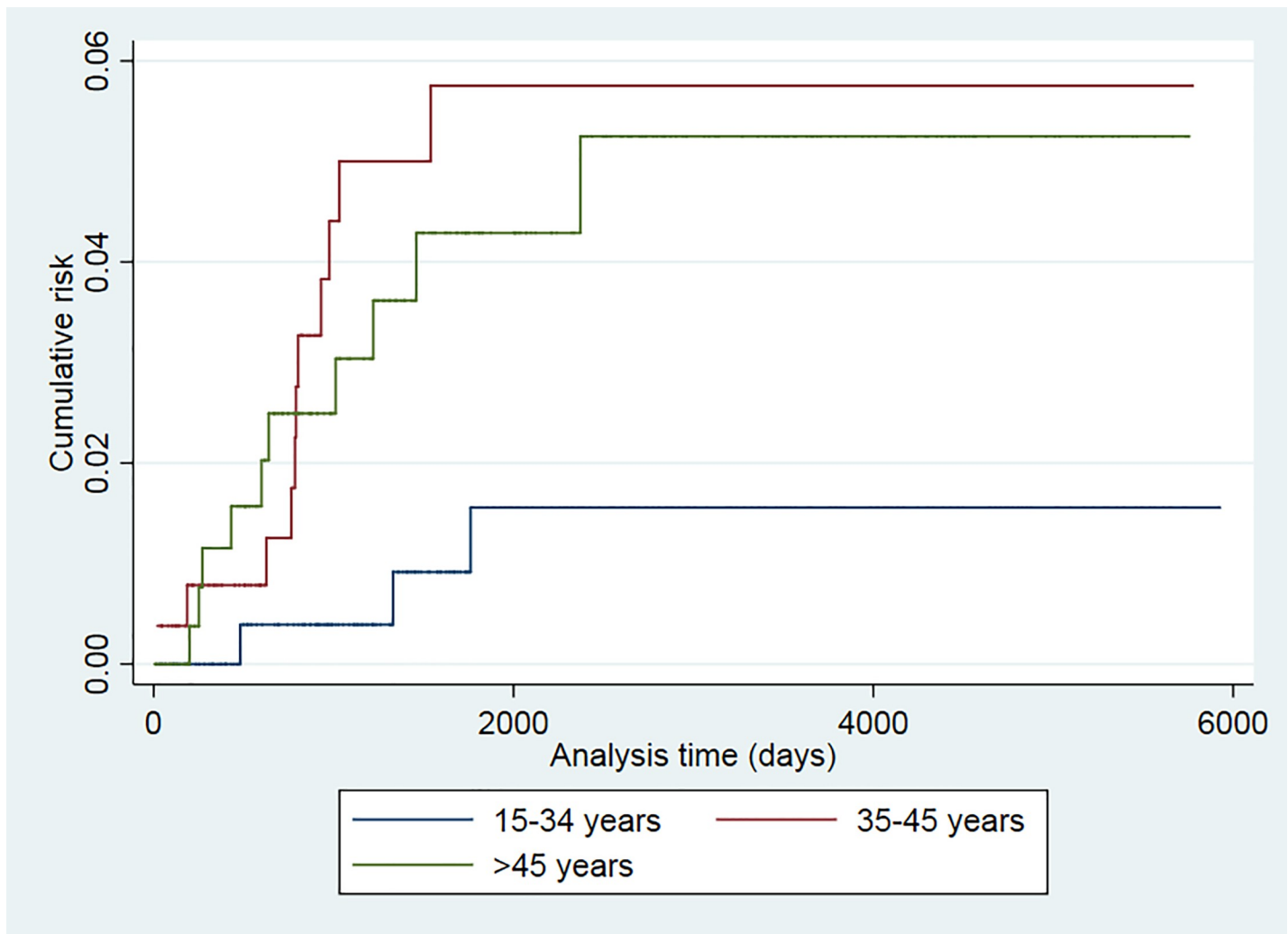
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.g001>

prior infection continue to be the most common cause of TB recurrences. Infections with new *Mycobacterium tuberculosis* strains are possible but infrequent in low endemic areas [5,12,23,25,26]. Nevertheless, two studies conducted in Spain highlight the importance of TB infections in contexts with a low or moderate incidence [27,28]. El Sahly et al. also concluded that reinfection with a new *M. tuberculosis* strain caused a significant proportion of TB recurrences in an area with a low incidence [29]. The possibility of exogenous reinfection increases when the prevalence of the disease is higher [8,30,31].

In this study, factors predictive of recurrence were age between 35 and 45 years, age older than 45 years, and resistance to at least one anti-TB drug in the prior TB episode.

Other studies have reported a relationship between age and TB recurrences, although the results were not homogeneous. A study in England and Wales reported that children aged 0–14 years had a lower recurrence risk than patients aged 15–44 years [22]. In Brazil, the risk was lower in HIV-infected patients aged 40–49 years than in those aged <30 years [32]. In a 13-year cohort of TB cases in the United States, recurrence risk was higher in patients  $\geq 65$  years than in those aged <45 years [33]. A study performed in South Carolina also identified





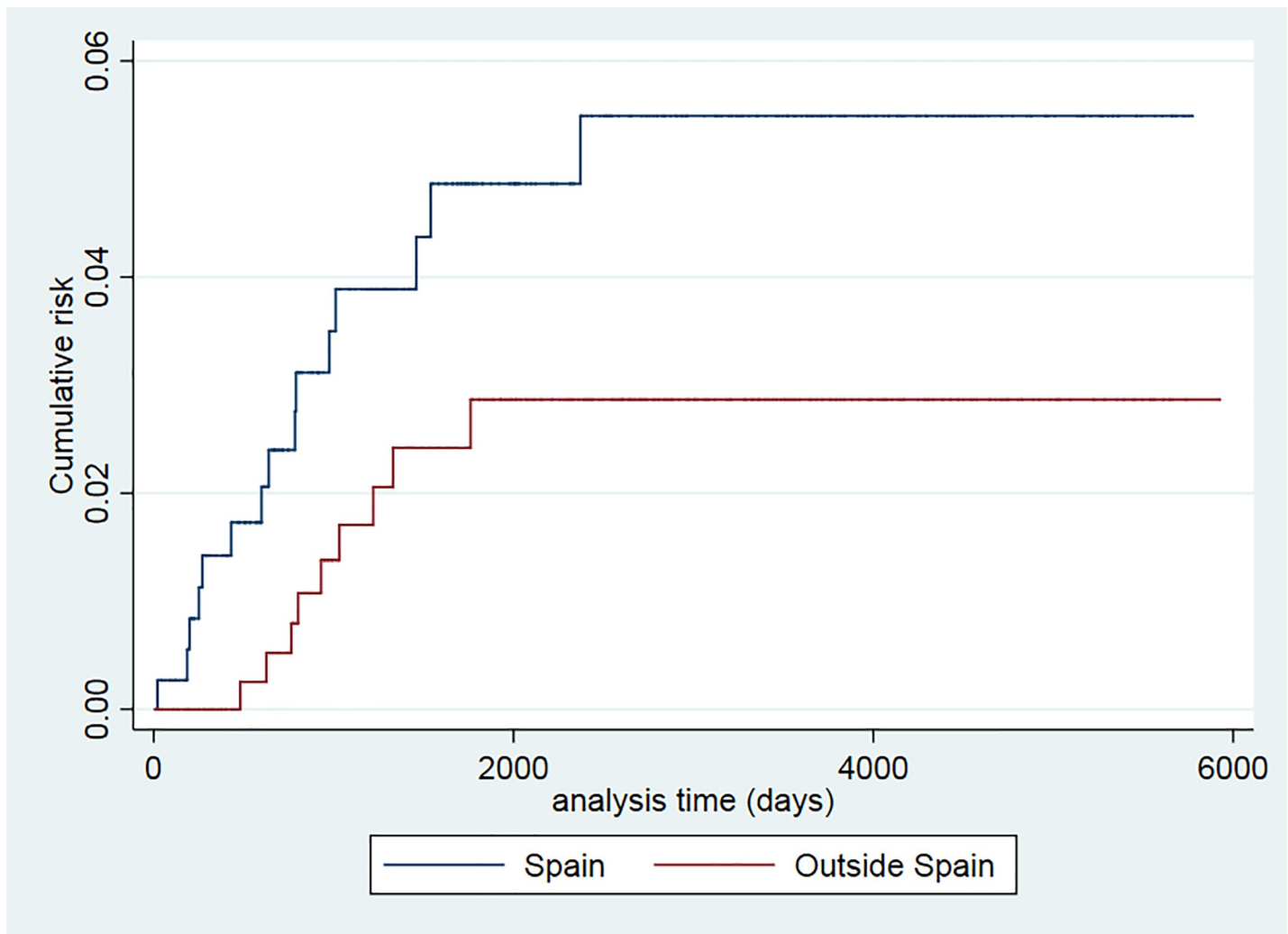
**Fig 2.** Kaplan-Meier curves of tuberculosis recurrence risk among all tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort of Serveis Clínic, Catalonia, according to age group (p value Log rank test = 0.043).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.g002>

age > 46 years as a risk factor for recurrence [34]. In 1980 in the United States, TB recurrences were more common among patients aged > 30 years [35]. In South Africa, an association was found between advanced age at the first diagnosis of TB and recurrence in HIV-negative patients [36].

In addition to age, the other predictive factor for recurrence among TB patients treated in Serveis Clínic was resistance to at least one anti-TB drug. In China and Vietnam, an association was found between MDR and TB recurrence [37,38], while TB recurrences among South African miners were associated with anti-TB drug resistance [39]. In Uzbekistan, resistance to treatment was also found to substantially contribute to TB recurrences [40]. In southern India, isoniazide and/or rifampicin resistance was a predictive factor for recurrence among pulmonary TB patients under DOT [41].

In areas of low incidence, resistant TB was also identified as a risk factor for recurrence [5]. In California, pyrazinamide monoresistance was associated with TB recurrences [42]. Two studies performed in Italy showed a higher risk of recurrence versus reinfection in patients infected with MDR TB [25,43]. A meta-analysis concluded that one of the globally recognized



**Fig 3.** Kaplan-Meier curves of tuberculosis recurrence risk among all tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort of Serveis Clínics, Catalonia, according to country of origin (p value Log rank test = 0.08).

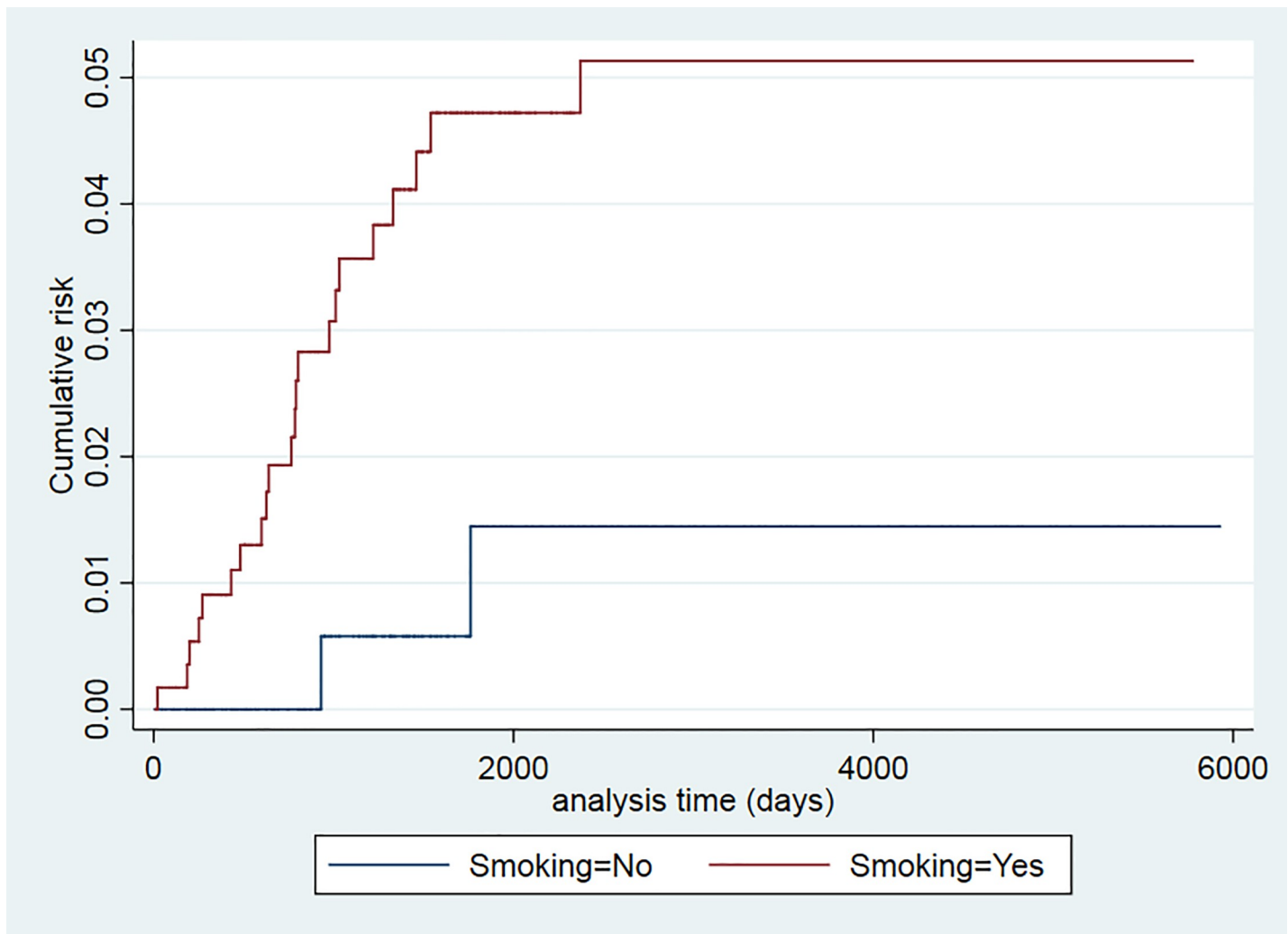
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.g003>

risk factors for TB recurrence was multidrug resistance [44]. Moreover, among patient with resistant TB, recurrences were associated with a higher number of drugs and with resistance to all injectable drugs [45].

Among lifestyle factors, although smoking was not a predictive factor for recurrence in this study, smokers had a higher recurrence risk, with a lower CI limit close to 1, which was not significant, possibly due to a lack of statistical power.

In this regard, a study conducted in Taipei concluded that the risk of TB recurrence among persons smoking >10 cigarettes/day was twice that of nonsmokers and exsmokers [46]. Another study performed in the United Kingdom found that smoking was a predictive factor for TB recurrence [47]. In Yemen, patients smoking > 20 cigarettes/day had a higher risk of TB recurrence than those smoking <20 cigarettes/day [48]. In South India, smoking was a predictive factor for recurrence [41].

Few studies have reported an association between treatment length and recurrences. While a study conducted in Hong Kong showed that prolonging both the intensive phase of treatment and general treatment by 50% or more protected against recurrence [49], another study



**Fig 4. Kaplan-Meier curves of tuberculosis recurrence risk among all tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort of Serveis Clínics, Catalonia, according to smoking (p value Log rank test = 0.024).**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.g004>

conducted in South Carolina found an interaction between treatment length longer than 24 months and poor adherence, which was a predictive factor for recurrence [34]. In this line, Thomas et al. concluded that patients taking their medication irregularly had twice the probability of experiencing a relapse (aOR = 2.5; 95%CI 1.4–4.6) [41]. This could be a cause of the higher number of recurrences found in patients receiving treatment lasting for 9 months.

Few studies have analyzed the effect of a prior TB episode. A case-control study conducted in Vietnam concluded that one of the factors associated with recurrence was having reported a prior history of TB [38]. A previous study conducted in Barcelona reported that a history of TB treatment before study inclusion was a risk factor for recurrence [14].

Using Kaplan-Meier curves, this study also revealed a tendency by country of origin, with the percentage of recurrences being higher among Spanish-born patients. In line with these results, a study conducted in California found that US-born patients had a higher recurrence risk than those born outside the US [42]. In contrast, other studies reported an association between foreign-born patients or immigrants and TB recurrences [21,47,50]. It has been reported that immigrants usually have a higher association with TB recurrence caused by

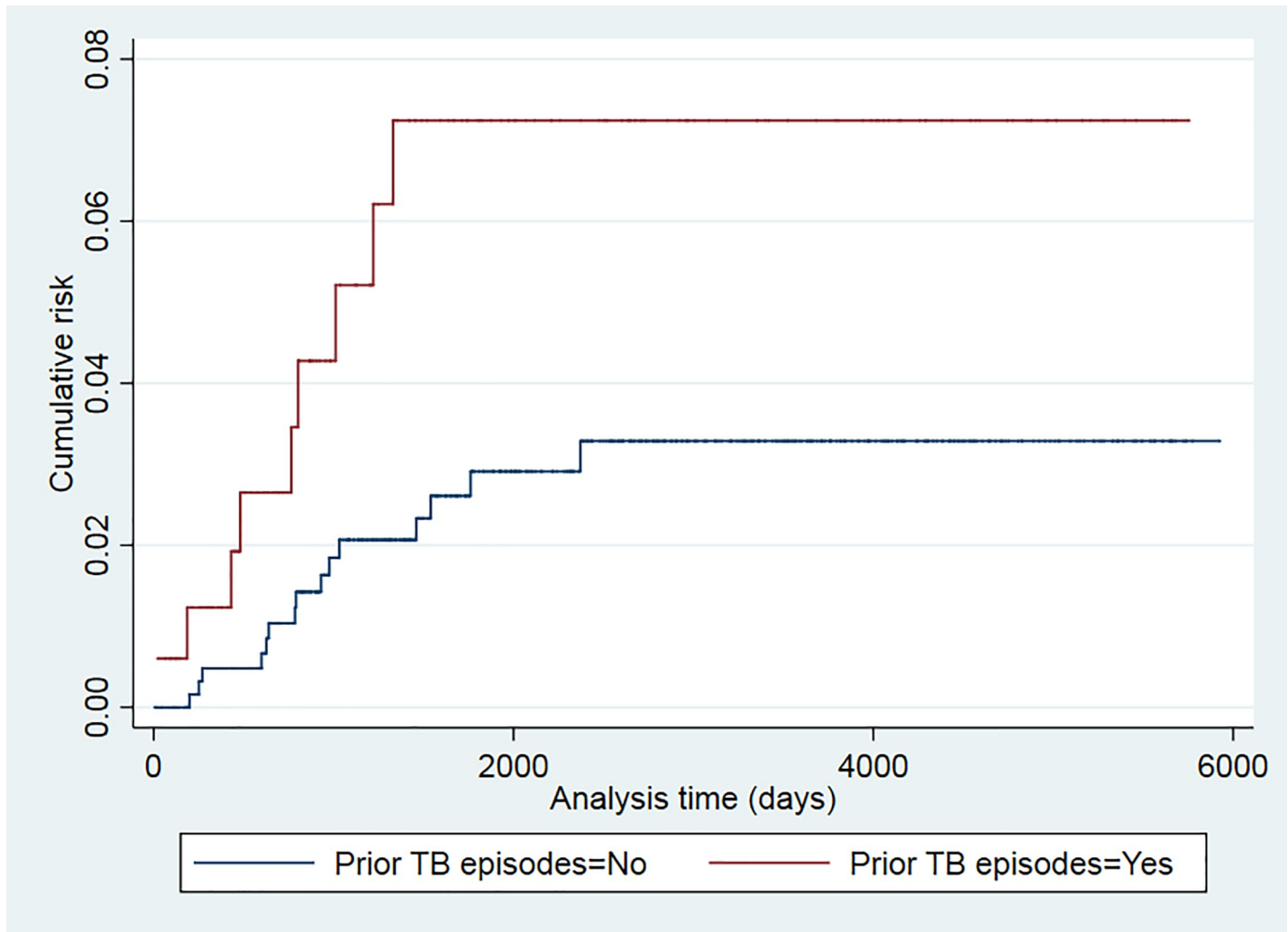


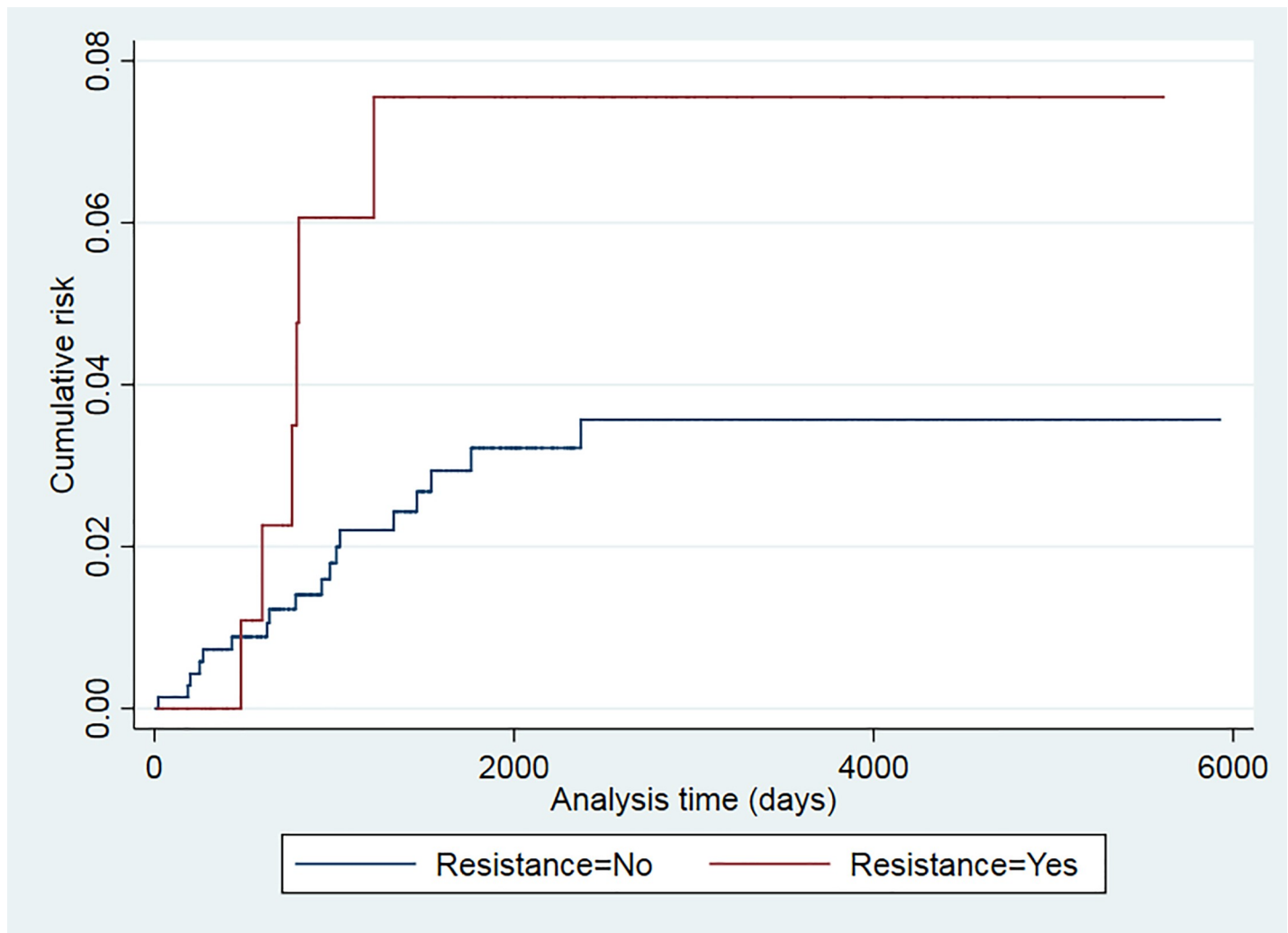
Fig 5. Kaplan-Meier curves of tuberculosis recurrence risk among all tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort of Serveis Clínics, Catalonia, according to prior TB episode (p value Log rank test = 0.025).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.g005>

reinfection [25,43]. In the present study, some recurrences may not have been detected in patients born outside Spain if they left Catalonia or returned to their country of origin.

Finally, patients with a disease or receiving treatment altering immune system functioning are more susceptible to TB recurrence. However, in this study, no significant association was found between diseases or treatments that could compromise the immune system and TB recurrence.

This study could show a selection bias because we could not follow-up persons without a health card number and they were excluded from the study (S1 Table). These persons could have had different characteristics from those included in the study and more risk factors for recurrence. Comparison of sociodemographic, epidemiological and clinical factors between included and excluded persons revealed differences in the following variables: country of birth (the percentage of individuals born outside Spain was higher among excluded patients), homelessness, having been in prison or having problems with the law, treatment length, and prior TB treatment. Therefore, we may have underestimated some associations between these risk factors and TB recurrences.



**Fig 6.** Kaplan-Meier curves of tuberculosis recurrence risk among all tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort of Serveis Clínic, Catalonia, according to resistance (p value Log rank test = 0.075).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227291.g006>

We may also have missed recurrences that could have occurred outside Catalonia in those patients who moved during treatment, at the end of treatment, or during follow-up. For these patients we only have information on the final follow-up date and their status just before they left Catalonia. Nevertheless, a strength of the study is that we were able to detect all recurrences that occurred not only in Serveis Clínic but also throughout Catalonia.

Another limitation is the retrospective cohort design that did not consider variability over time among the independent variables. The study was based on the baseline variables of each patient gathered during the first TB episode. Finally, we could not ascertain whether recurrences were due to endogenous reactivation or exogenous reinfection.

The study cohort included all patients admitted to Serveis Clínic over a 16-year period and with a long follow-up. The data sources are both reliable and diverse, allowing us to compare and contrast the distinct sources and complete the database. To do this, we performed broad, in-depth field work. We assessed the data quality, including the search and identification of missing data to complete the database.

Another strength of the study is its setting, especially the good functioning of the TB Program of Barcelona and Catalonia and Serveis Clínic, which is specialized in TB, has more than 25 years' experience, and closely follows patients up until cure. DOT is carried out daily in all patients.

## Conclusions

This study shows that patients successfully treated in a TB referral clinic specialized in vulnerable individuals have a not neglectable recurrence risk, which is higher than that of TB disease in the general population. More specifically, patients with older age and with resistance seem to be at particularly high risk. These findings support the importance of close follow-up of persons with a prior TB episode and of devoting surveillance resources to these individuals because, despite successful treatment, they have a high risk of recurrent disease.

## Supporting information

**S1 Fig. Flowchart of tuberculosis patients in Serveis Clínic, Catalonia, 2000–2016.**  
(DOCX)

**S1 Table. Sociodemographic and clinical characteristics of excluded and included tuberculosis patients in the 2000–2016 cohort, Serveis Clínic, Catalonia.**  
(DOCX)

## Acknowledgments

The authors would like to thank all the health care and administrative staff of Serveis Clínic, and Directly Observed Outpatient Treatment Team (ETODA), of the Epidemiology Service, Barcelona Public Health Agency (PHAB) and the Catalanian Public Health Agency and all physicians and TB nurses from the Catalonia hospitals, epidemiological surveillance units and primary healthcare centers. Without them, this work would not have been possible.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Vinicio-Israel Molina, Joan-Pau Millet.

**Data curation:** Sílvia Brugueras, Vinicio-Israel Molina, Xavier Casas, Yoel-Domingo González, Nuria Forcada, Dora Romero, Anna Rodés, Maria-Neus Altet, José Maldonado, Joan A. Caylà, Àngels Orcau, Cristina Rius, Joan-Pau Millet.

**Formal analysis:** Sílvia Brugueras, Mario Martin-Sánchez.

**Funding acquisition:** Vinicio-Israel Molina, Joan-Pau Millet.

**Investigation:** Sílvia Brugueras, Vinicio-Israel Molina, Xavier Casas, Yoel-Domingo González, Nuria Forcada, Dora Romero, Anna Rodés, Maria-Neus Altet, José Maldonado, Mario Martin-Sánchez, Joan A. Caylà, Àngels Orcau, Cristina Rius, Joan-Pau Millet.

**Methodology:** Sílvia Brugueras, Mario Martin-Sánchez, Joan A. Caylà, Àngels Orcau, Cristina Rius, Joan-Pau Millet.

**Project administration:** Sílvia Brugueras, Joan-Pau Millet.

**Resources:** Sílvia Brugueras, Vinicio-Israel Molina, Xavier Casas, Yoel-Domingo González, Nuria Forcada, Dora Romero, Anna Rodés, Maria-Neus Altet, José Maldonado, Àngels Orcau, Cristina Rius, Joan-Pau Millet.

**Supervision:** Sílvia Brugueras, Xavier Casas, Maria-Neus Altet, Joan A. Caylà, Àngels Orcau, Cristina Rius, Joan-Pau Millet.

**Validation:** Sílvia Brugueras, Xavier Casas, Maria-Neus Altet, Joan A. Caylà, Àngels Orcau, Cristina Rius, Joan-Pau Millet.

**Visualization:** Sílvia Brugueras, Vinicio-Israel Molina, Joan-Pau Millet.

**Writing – original draft:** Sílvia Brugueras, Vinicio-Israel Molina, Xavier Casas, Joan-Pau Millet.

**Writing – review & editing:** Sílvia Brugueras, Vinicio-Israel Molina, Xavier Casas, Yoel-Domingo González, Nuria Forcada, Dora Romero, Anna Rodés, Maria-Neus Altet, José Maldonado, Mario Martín-Sánchez, Joan A. Caylà, Àngels Orcau, Cristina Rius, Joan-Pau Millet.

## References

1. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva; 2018.
2. Santín Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(Supl 1):20–5.
3. Caylà J a, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Dec 18]; 9(1):127. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3283473&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, Ambrosio LD, Vries G De, Diel R, et al. action framework for low-incidence countries.:928–52.
5. Rosser A, Marx FM, Pareek M. Recurrent tuberculosis in the pre-elimination era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(2):139–50. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0590> PMID: 29506610
6. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. 2007; 11(October 2006):828–37.
7. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, Spuy GD Van Der, Borgdorff MW, et al. Rate of Reinfection Tuberculosis after Successful Treatment Is Higher than Rate of New Tuberculosis. 2005;
8. Lambert M, Hasker E, Deun A Van, Roberfroid D, Boelaert M, Stuyft P Van Der. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? 2003; 3(May):282–7.
9. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la red nacional de vigilancia epidemiológica. 2003.
10. Centers for Disease Control and Prevention CDC. Tuberculosis 2009 Case Definition. 2009.
11. Parvaresh L, Crighton T, Martinez E, Bustamante A, Chen S. Recurrence of tuberculosis in a low- incidence setting: a retrospective cross- sectional study augmented by whole genome sequencing. 2018;4–9.
12. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent Tuberculosis in the United States and Canada Relapse or Reinfection? 2004; 170:1360–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1081OC> PMID: 15477492
13. Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, Cummins J, Smith TR, Warkentin JV, Griffin MR ST. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting. 2011; 15 (July 2011):906–11.
14. Millet J-P, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miró JM, Caylà J a. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse? *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 8]; 8(6):e64898. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3679149&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064898> PMID: 23776440
15. Caylà J a, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero J a, Vidal R, García JM, et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 18]; 10:121. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2794858&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-121> PMID: 19951437
16. Alsedà Graells M, Jansà López del Vallado J. Protocol per a la prevenció i el control de la tuberculosi. Documents de vigilància epidemiològica; Tuberculosis—Prevenció. [Internet]. 2008 [cited 2019 Apr 18]. Available from: [www.gencat.cat/salut](http://www.gencat.cat/salut)



17. World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines 4th edition. [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2003 [cited 2019 Apr 18]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833\\_eng.pdf;jsessionid=E9979DA618E9A71FF6C0E42AE5628257?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf;jsessionid=E9979DA618E9A71FF6C0E42AE5628257?sequence=1)
18. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asoc Médica Mund [Internet]. 2013; Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
19. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Madrid: Noticias jurídicas BOE núm. 294. 2018 [cited 2019 Apr 18]. Available from: [http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Laboral/632849-lo-3-2018-de-5-dic-proteccion-de-datos-personales-y-garantia-de-los-derechos.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Laboral/632849-lo-3-2018-de-5-dic-proteccion-de-datos-personales-y-garantia-de-los-derechos.html)
20. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). Official Journal of the European Union Official Journal of the European Union, Vol. L119. 2016 [cited 2019 Apr 18]. p. 1–88. Available from: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3e485e15-11bd-11e6-ba9a-01aa75ed71a1/language-en>
21. Millet J-P, Orcau À, García de Olalla P, Casals M, Rius C, Cayla JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. 2009; 63(10):799–804.
22. Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998–2005. *Thorax*. 2010; 65(4):310–4. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.124677> PMID: 20388755
23. Dobler C, Crawford A, Jelfs P, Gilbert G, Marks G. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting. *Eur respir J*. 2009; 33(1):160–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104108> PMID: 18829676
24. Rodés Monegal A, López Espinilla M, García Lebrón M. Informe anual 2016. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 18]. Available from: [http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia\\_salut\\_publica/20180226\\_informe\\_anual\\_tuberculosis\\_2016.pdf](http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia_salut_publica/20180226_informe_anual_tuberculosis_2016.pdf)
25. Schirotti C, Carugati M, Zanini F, Bandera A, Di S, Stuppino N, et al. Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. *Infection*. 2015; 43:647–53. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0759-9> PMID: 25754899
26. De Boer AS, Borgdorff MW, Vynnycky E, Sebek MM, Van Soolingen D. Exogenous re-infection as a cause of recurrent tuberculosis in a low-incidence area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7(2):145–52. PMID: 12588015
27. Caminero J, Pena M, Campos-Herrero M, Rodríguez J, Afonso O, Martín C, et al. Exogenous Reinfection with Tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. 2001; 163(3):717–20.
28. García de Viedma D, Marín M, Hernangómez S, Díaz M, Ruiz Serrano M, Alcalá L, et al. Tuberculosis Recurrences. Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. 2002; 162(16):1873–9.
29. El Sahly HM, Wright JA, Soini H, Bui TT, Escalante P. Recurrent tuberculosis in Houston, Texas: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(3):333–40. PMID: 15139472
30. Chiang CY, Riley L. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5:629–36. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70240-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70240-1) PMID: 16183517
31. Wang J, Lee L, Lai H, Hsu H, Liaw Y, Hsueh P, et al. Prediction of the Tuberculosis Reinfection Proportion from the Local Incidence. *J Infect Dis* [Internet]. 2007; 196(2):281–8. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/518898> PMID: 17570116
32. Golub JE, Durovni B, King BS, Cavalacante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Aids*. 2008; 22(18):2527–33. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328311ac4e> PMID: 19005276
33. Kim L, Moonan PK, Heilig CM, Woodruff RSY, Steve J, Haddad MB, et al. Factors associated with recurrent tuberculosis more than 12 months after treatment completion. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20(1):49–56. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0442> PMID: 26688528
34. Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: A population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(7):519–25. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.03.002> PMID: 15921928
35. Centers for Disease Control and Prevention. Patients with Recurrent Tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1982; 30(52):645–7.



36. van der Heijden YF, Karim F, Chinappa T, Mufamadi G, Zako L, Shepherd BE, et al. Older age at first tuberculosis diagnosis is associated with tuberculosis recurrence in HIV-negative persons. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(8):871–7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0766> PMID: 29991395
37. Sun Y, Harley D, Vally H, Sleight A. Impact of multidrug resistance on tuberculosis recurrence and long-term outcome in China. *PLoS One*. 2017; 12(1):1–11.
38. Bestrashniy JRBM Nguyen VN, Nguyen TL Pham TL, Nguyen TA Pham DC, et al. Recurrence of tuberculosis among patients following treatment completion in eight provinces of Vietnam: A nested case-control study. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2018; 74:31–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.06.013> PMID: 29944930
39. Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinschmidt I, De Cock KM, Corbett EL. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4(5):455–62. PMID: 10815740
40. Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, Byrnes G, et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: Impact of drug resistance. *PLoS Med*. 2006; 3(10):1836–43.
41. Thomas A, Gopi P, Santha T, Chandrasekaran V, R S, N S, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis [Internet]*. 2005; 9(5):556–61. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content?genre=article&genre=article&genre=article&date=2005-05&issn=1027-3719&eissn=1815-7920&atitle=Predictors+of+relapse+among+pulmonary+tuberculosis+patients+treated+in+a+DOTS+programme+in+South+India.&volume=9&issue=5&spage=> PMID: 15875929
42. Pascopella L, DeRiemer K, Watt JP, Flood JM. When tuberculosis comes back: Who develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS One*. 2011; 6(11).
43. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(6):2213–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.6.2213-2218.2001> PMID: 11376059
44. Schirotti C, Franzetti F. La tubercolosi ricorrente: Recidiva o reinfezione esogena? *Infez Med*. 2013; 21(4):251–60. PMID: 24335455
45. Blöndal K, Viiklepp P, Guomundsson LJ, Altraj A. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(9):1228–33. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0037> PMID: 22748131
46. Yen YF, Yen MY, Lin YS, Lin YP, Shih HC, Li LH, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: A population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18(4):492–8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0694> PMID: 24670708
47. Rosser A, Richardson M, Wiselka MJ, Free RC, Woltmann G, Mukamolova G V., et al. A nested case-control study of predictors for tuberculosis recurrence in a large UK Centre. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2892-9>
48. Anaam MS, Ibrahim MIM, Al Serouri AW, Bassili A, Aldobhani A. A nested case-control study on relapse predictors among tuberculosis patients treated in Yemen's NTCP. *Public Heal Action*. 2012; 2(4):168–73.
49. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(10):1124–30. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-905OC> PMID: 15374844
50. Interrante JD, Haddad MB, Kim L, Gandhi NR. Exogenous reinfection as a cause of late recurrent tuberculosis in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(11):1619–26. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-429OC> PMID: 26325356

## **ARTICLE 3**

### **Clinical Presentations and Outcomes Related to Tuberculosis in Children Younger Than 2 Years of Age in Catalonia**

Soriano-Arandes A, Brugueras S, Rodríguez Chitiva A, Noguera-Julian A, Orcau A, Martín-Nalda A, Millet JP, Vallmanya T, Méndez M, Coll-Sibina M, Mayol L, Clopés A, Pineda V, García L, López N, Calavia O, Rius N, Pérez-Porcuna TM, Soler-Palacín P, Caylà JA. Clinical Presentations and Outcomes Related to Tuberculosis in Children Younger Than 2 Years of Age in Catalonia. *Front Pediatr.* 2019 Jun 11;7:238.



# Clinical Presentations and Outcomes Related to Tuberculosis in Children Younger Than 2 Years of Age in Catalonia

Antoni Soriano-Arandes<sup>1</sup>, Silvia Brugueras<sup>2,3,4\*</sup>, Alejandro Rodríguez Chitiva<sup>1</sup>, Antoni Noguera-Julian<sup>3,5,6,7</sup>, Àngels Orcau<sup>2,3</sup>, Andrea Martín-Nalda<sup>1</sup>, Joan P. Millet<sup>2,3</sup>, Teresa Vallmanya<sup>8</sup>, Maria Méndez<sup>9</sup>, Maite Coll-Sibina<sup>10</sup>, Luis Mayol<sup>11</sup>, Asumpció Clopés<sup>12</sup>, Valentí Pineda<sup>13</sup>, Lourdes García<sup>14</sup>, Nuria López<sup>15</sup>, Olga Calavia<sup>16</sup>, Neus Rius<sup>17</sup>, Tomas M. Pérez-Porcuna<sup>18</sup>, Pere Soler-Palacín<sup>1</sup> and Joan A. Caylà<sup>19</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Dimitri Van der Linden,  
Cliniques Universitaires  
Saint-Luc, Belgium

### Reviewed by:

Casper Roed,  
Copenhagen Municipal  
Hospital, Denmark  
Teresa Del Rosal,  
University Hospital La Paz, Spain

### \*Correspondence:

Silvia Brugueras  
silviabrugueraistorrella@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Pediatric Infectious Diseases,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

Received: 28 September 2018

Accepted: 24 May 2019

Published: 11 June 2019

### Citation:

Soriano-Arandes A, Brugueras S,  
Rodríguez Chitiva A,  
Noguera-Julian A, Orcau À,  
Martín-Nalda A, Millet JP, Vallmanya T,  
Méndez M, Coll-Sibina M, Mayol L,  
Clopés A, Pineda V, García L,  
López N, Calavia O, Rius N,  
Pérez-Porcuna TM, Soler-Palacín P  
and Caylà JA (2019) Clinical  
Presentations and Outcomes Related  
to Tuberculosis in Children Younger  
Than 2 Years of Age in Catalonia.  
Front. Pediatr. 7:238.  
doi: 10.3389/fped.2019.00238

<sup>1</sup> Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, <sup>2</sup> Servei Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup> Centre for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER Epidemiologia y Salud Pública - CIBERESP), Barcelona, Spain, <sup>4</sup> Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>5</sup> Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Pediatria, Esplugues de Llobregat, Spain, <sup>6</sup> Departament de Pediatria, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>7</sup> Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica, Madrid, Spain, <sup>8</sup> Pediatria, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, <sup>9</sup> Pediatria, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>10</sup> Pediatria, Hospital General de Granollers, Granollers, Spain, <sup>11</sup> Pediatria, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, Spain, <sup>12</sup> Pediatria, Hospital Pius, Valls, Spain, <sup>13</sup> Pediatria, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Spain, <sup>14</sup> Pediatria, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain, <sup>15</sup> Pediatria, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain, <sup>16</sup> Pediatria, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain, <sup>17</sup> Pediatria, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Spain, <sup>18</sup> Unitat clínica de Tuberculosi i Salut Internacional, Fundació Recerca Mútua Terrassa, Servei de Pediatria, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain, <sup>19</sup> Foundation of TB Research Unit of Barcelona, Barcelona, Spain

**Introduction:** Children younger than 2 years have an increased risk of complications associated with tuberculosis (TB) due to the immaturity of the innate and adaptive immune response. We aimed to identify TB clinical presentations and outcomes as well as risk factors for complications in this age group.

**Materials and Methods:** Multicenter, retrospective, cross-sectional study of TB cases in children aged <2 years in Catalonia (2005–2013). Epidemiological and clinical data were collected from the hospital medical records. TB complications, sequelae included, were defined as any tissue damage generating functional or anatomical impairment after being diagnosed or after TB treatment being completed. Statistical analyses were based on bivariate chi-square and multivariate logistic regression, and it was carried out with Stata<sup>®</sup> version 13.1. Odds ratios (OR) and its 95% confidence intervals were calculated (CI).

**Results:** A total of 134 patients were included, 50.7% were male, the median [IQR] age was 13[8–18] months, and 18.7% (25/134) showed TB-associated complications. Pulmonary TB was diagnosed in 94.0% (126/134) of children, and the most common complications were lobar collapse (6/126). TB meningitis was diagnosed in 14/134 (10.4%), and hydrocephalus and mental impairment occurred in 1 and 2 patients, respectively. Two patients with spinal TB developed vertebral destruction and paraplegia, respectively. Only one of the patients died. At multivariate level, tachypnea

(OR = 4.24; 95% CI 1.17–15.35) and meningeal (OR = 52.21; 95% CI 10.05–271.2) or combined/extrapulmonary forms (OR = 11.3; 95% CI 2.85–45.1) were associated with the development of TB complications.

**Discussion:** TB complications are common in children under 2 years old. Extrapulmonary TB forms in this pediatric age remain a challenge and require prompt diagnosis and treatment in order to prevent them. The presence of tachypnea at the time of TB diagnosis is an independent associated factor to the development of TB complications in infants. This clinical sign should be closely monitored in patients in this age group. It is necessary to perform further studies in this age group in a prospective design in order to understand whether there are other factors associated to TB complications.

**Keywords:** tuberculosis, infants, low-incidence country, complications, sequelae, risk factors

## INTRODUCTION

An estimated one million children were diagnosed with tuberculosis (TB) in 2016, according to World Health Organization (WHO) data (1). In the European WHO region, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) estimated that Spain, the United Kingdom, Romania, and France contributed 62% of pediatric TB cases occurring in the European Union/European Economic Area countries (2).

However, the true global incidence and prevalence of childhood TB remains uncertain due to lack of microbiological confirmation of active TB in the majority of children (3). Children typically have a paucibacillary disease, which hinders the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in biological samples. Also, respiratory specimens (i.e., sputum) are difficult to obtain in young children and, consequently most children with active TB worldwide are started on treatment based solely on clinical history, clinical symptoms, and radiological signs (3). Microscopic examination of sputum smears is the key to diagnosis in most countries, but its usefulness is limited in young children with paucibacillary disease who are also unable to expectorate (4).

Children in whom *M. tuberculosis* infection is detected, young children and those with recent exposure are at increased risk for progression to disease (4). Knowledge of the child's status regarding exposure intensity to the index case modifies the pre-test probability of disease and the positive predictive value of subsequent investigations (4). In fact, children under two account for the major part of the elevated morbidity and mortality associated with TB (5). Moreover, the diversity of the clinical presentation in infants and young children and the non-specific nature of most signs and symptoms complicate TB diagnosis at this age. Constitutional symptoms often include failure to thrive and reduced playfulness (4). Non-specific clinical manifestations, particularly in meningeal forms, further complicate early recognition of the disease in these infants (6, 7).

Finally, the recognition of cellular immune response against *M. tuberculosis* is based on two main tests, the tuberculin skin test (TST) and the interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs). However, these tests fail to differentiate *M. tuberculosis* infection from

active disease, and their sensitivity is lower in this age group than in older children, making it more difficult to establish diagnosis of infection (4). The contribution of all these factors leads to delay in diagnosis that can be crucial for the patient's clinical outcome and complication occurrence (6, 7).

Literature is scarce on treatment outcome, complications and sequelae occurring in TB diagnosed in children under two. Wiseman et al. (6) described complications as any infiltration or compression of anatomical structures adjacent to the affected site (i.e., neurologic, vascular, bronchial, cardiac, and bone complications), with the potential to cause a functional deficit.

The aims of this study were: 1/ to determine the prevalence rate of TB clinical presentations, outcomes and complications occurring in a large cohort of children with TB under two, and 2/ to investigate the factors associated with these complications. Knowledge of these factors will help in applying preventive measures.

## MATERIALS AND METHODS

### Design and Setting

This was a multicentric cross-sectional study of pediatric TB cases diagnosed in children under 2 years of age from January 2005 to December 2013 in 10 hospitals which are part of the public Healthcare Network of Catalonia, Spain.

During 2013, the last year of our period of inclusion in the study, a total of 1,135 TB cases were registered in Catalonia, which represents a rate of 15.1 cases per 100,000 population; pediatric patients, aged under 15 years old accounted for 8.5% of the total<sup>1</sup>. In Barcelona, capital city of Catalonia, 1.2% (92 cases) of the total TB registered during the period of 2000–2017 affected children under 2 years of age, and incidence of TB showed a progressive and declining trend from 45 to 11 cases per 100,000 population (Dr. A Orcau, TB Control Program Barcelona—as yet unpublished data).

Data were retrospectively collected from the patient's medical history at the time of TB diagnosis (in hospital or healthcare

<sup>1</sup><http://salutpublica.gencat.cat/ca/detalls/Article/Publicacio-informe-TBC-2015> (accessed September 13, 2018).

center). Data related to subsequent clinical evolution at follow-up visits in the Primary Healthcare Centers was collected through the ECAP system (“Estació clínica d’atenció primària”), which is the computerized clinical history used by all professionals in the primary care network of Catalonia, and the shared clinical history of Catalonia. Any health professional working in any of the Catalan health-care centers can obtain information on patient follow-up regardless of contact with the hospital where the patient was diagnosed or treated for TB. Patients were identified at each center by the local participating physician and monitored at least until the end of TB treatment. They were also monitored until the end of 2015 through data obtained from patients’ clinical records. Data were collected at the time of TB diagnosis, at completion of TB treatment again, and at completion of follow-up procedure (December 31, 2015).

## Variables

Demographical, epidemiological, and clinical data was collected. Variables collected for the study were the following:

**Demographical:** Sex, date of birth, country of birth, and date of arrival to Europe in the case of immigrant children.

**Epidemiological:** Household with TB cases, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination, contact tracing, and resistance test for the index case.

**Clinical:** Duration of symptoms prior to diagnosis, poor weight gain, respiratory distress, tachypnea, intensive care admission, fever, hepatomegaly, splenomegaly, poor nutrition, irritability, neurological symptoms, lymph nodes, gastrointestinal symptoms, and vomiting.

**Complementary exams:** Chest X-ray (CXR), chest computed tomography (CT), human immunodeficiency virus (HIV) test, clinical TB form, microbiological diagnosis, diagnostic tests for microbiological diagnosis, and tuberculin skin test (TST or Mantoux test).

**Treatment:** type of TB treatment and date commenced, length of therapy (months), and completion of treatment.

**Outcome:** Complications secondary to TB (yes/no), and site of complications.

## Definitions

- **Case of tuberculosis** was defined as patient meeting following two criteria: (1) Presence of clinical or radiological signs and/or symptoms compatible with TB disease of any location, as long as there is no evidence of another disease to explain their existence. (2) Prescription of standard anti-tuberculosis treatment, generally using three or more drugs. This definition includes confirmed and suspected cases (8, 9).
- **TB complication** was defined as any tissue injury leading to functional or anatomical impairment after completion of TB treatment or after TB diagnosis (7). TB sequelae were also included as a specific type of complication and defined as any anatomic lesion produced and maintained during a long-term period (at least 2 years) after completion of TB treatment. This includes cavitation, focal secondary fibrosis, bronchiectasis, starchy or linear fibrous healing of a cured cavity, destroyed lung on finalizing treatment, airway lesions including bronchiectasis, bronchial stenosis, and even tracheal deformities; In the vascular system: bronchial arteritis,

thrombosis, bronchial artery dilatations, aneurysms of the bronchial arteries, pulmonary hypertension compromise secondary to destruction of the pulmonary vascular bed and chronic pulmonary heart; mediastinal lesions, with displacement, mediastinal fibrosis, hilar, and mediastinal lymph node calcifications, esophageal fistulas, chronic pneumothorax, with or without fluid effusion; and lesions of the thoracic walls, with costal retractions or alterations produced by surgical procedures (10). TB meningitis complications were included when any of the following was present: tuberculoma, cavernous sinus syndrome, cranial nerve palsy, stroke, cerebral edema/hydrocephalus, mental impairment/memory loss, spinal involvement, audiologic/visual impairment, epilepsy, and hypothalamic syndrome (11).

- **Low weight gain** was defined as the inability to maintain an adequate weight curve, established by a percentile drop during the period prior to TB diagnosis on standardized age and sex chart (12).
- **Tachypnea** was defined according to WHO (13) as following: respiratory rate (RR) of > 60 per minute in children under 2 months, > 50 per minute in children between 2 and 12 months, and > 40 per minute in children older than 12 months.
- **Household contact:** when the index case lives in the same flat/apartment/house as diagnosed child.
- **TST** was used to screen the subject under study with bacillary antigens, which causes a delayed cellular immune response in the infected individual. We used a dose of 2UT (0.1 ml) of PPD RT 23 with Tween 80. The injection was given on the inside forearm, and the test reading was carried out within 48–72 h. The transverse diameter of the induration produced in the infected children marked the result of this test measured in millimeters.

## Analysis

A descriptive analysis of the variables was carried out. Categorical variables were expressed in number and percentage. Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR). The distribution of the main variable was compared with the remaining variables using the Fisher exact test (dichotomous variables) or Mann-Whitney *U*-test (continuous variables). Comparison between patients with and without complications took place. At the bivariate level, associations were examined using the odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (CI). The associated variables were analyzed at the multivariate level by logistic regression following the Bayesian multiple imputation methods. Significance was set at a *p*-value of  $\leq 0.05$ . The statistical analysis was performed with the Stata<sup>®</sup> (version 13.1) software package (College Station, Texas, USA).

## Ethics

Confidentiality of data was maintained at all times in accordance with the guidelines of Organic Law 15/1999 (Ley Orgánica 15/1999), “Protection of Personal Data.” This study was evaluated and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitari Vall d’Hebron (CEIC—HUVH, project PR(AMI)349/2015),



as the coordination center. In order to participate each center obtained approval from the corresponding Ethics Committee. As this was a retrospective study that did not involve interventions other than usual clinical practice and in accordance with national legislation informed consent was not required.

## RESULTS

A total of 134 patients was included and follow-up information was collected until the end of 2015. The median duration of follow-up was 86 months (range: 61–106 months). Epidemiological and microbiological characteristics of the study are described in **Table 1**. It was relevant that almost all of them were Spanish-born, had a positive TST and the CXR or thoracic CT were compatible with TB. Regarding CT, the test was performed in 63 children, of which: 59 were compatible with TB, 2 abnormal but unlikely TB and 2 were normal. All patients except one completed TB treatment, and the BCG vaccination coverage was low. Most of the children had an active TB case at home (household adult TB contact). The cases in which there were other TB cases in the home had more exclusively pulmonary forms than those with no active TB cases in the home ( $p = 0.03$ ). Moreover, those with no TB cases in the home were older ( $>12$  months of age: 73.9 vs. 45.3%  $p$ -value = 0.002), presented more symptoms before diagnosis (87 vs. 44%  $p$ -value < 0.001) and suffered more TB related complications (32.6 vs. 10.7%  $p$ -value = 0.003). Microbiological investigation was performed in 110/134 (82.1%) of the TB cases. Throughout all TB cases included in the study, less than one third were confirmed by microbiology diagnostic tests (44/134), 4/106 (3.8%) by acid-fast bacilli (AFB) strain, 13/47 (27.7%) by GenXpert<sup>®</sup> MTB/RIF (Cepheid<sup>®</sup>) and 27/110 (24.5%) by culture. Among those with microbiological study, 44/110 (40%) were confirmed with any of the tests (AFB or GenXpert<sup>®</sup> MTB/RIF or culture). Two cases of multi-drug resistance TB (MDR-TB) were detected. None of the children tested positive for HIV co-infection. One patient died (case fatality rate of 0.7%) due to neurological complications after TB meningitis.

**Table 2** shows a description of all TB-related clinical manifestations of study subjects. Over one-third of the children were asymptomatic (37.3%; 50/134) at the moment of TB diagnosis. In pulmonary TB, this percentage was even higher representing nearly half the cases. On the contrary, cases of TB meningitis were almost uniformly symptomatic on TB diagnosis. The most common clinical signs and symptoms on diagnosis were fever  $>38^{\circ}\text{C}$ , tachypnea, poor feeding, poor weight gain, and irritability.

Pulmonary TB was the most common clinical form, but nearly 20% of the cases (25/126) had other organ or system involvement. The most frequent extrapulmonary TB cases were meningeal, lymphatic, pleural, miliary, osseous, and genitourinary (**Table 3**).

Among the 14 cases with TB meningitis, 12 were investigated using AFB stain, GenXpert<sup>®</sup>, and culture, and 2 using only AFB stain and culture. Ten (71.4%) of them were microbiologically confirmed.

**TABLE 1** | Epidemiological and clinical characteristics of 134 children with tuberculosis under 2 years old during the 2005-2013 period in Catalonia.

Variable	Frequency/total TB cases (%)	Frequency/only pulmonary TB cases (%)
Female	66/134 (49.3)	48/101 (47.5)
Age in months (median, IQR)	13 (8–18)	13 (9–18)
Age 0–12 months	56/134 (41.8)	42/101 (41.6)
Spanish born	127/134 (94.8)	94/101 (93.1)
Country of exposition (VFR)	10/134 (7.5)	4/101 (4.0)
BCG vaccination	3/134 (2.2)	3/101 (3.0)
TST positive	122/134 (91.0)	94/101 (93.1)
Chest XR or CT consistent with TB	113/134 (84.3)	89/101 (88.1)
Microbiological confirmation	44/134 (32.8)	27/101 (26.7)
DST of index case (known)	60/134 (44.8)	47/101 (46.5)
Sensitive to first line drugs	58/60 (96.7)	47/47 (100.0)
MDR-TB	2/60 (3.3)	0/47 (0.0)
Contact investigation completed	98/130 (75.4)	79/98 (80.6)
Active TB case at home*	75/121 (62.0)	62/92 (67.4)
Treatment completion	132/133 (99.3)	100/100 (100.0)

TB, tuberculosis; IQR, interquartile range; VFR, visiting friends and relatives; BCG, bacillus Calmette-Guérin vaccine; TST, tuberculin skin test; XR, X-ray; CT, computed tomography; MDR-TB, multi-drug resistant tuberculosis; DST, drug susceptibility testing.

\*It is statistically significant the association between the presence of active TB case at home and the exclusively pulmonary TB forms ( $p = 0.03$ ), the younger age ( $p = 0.002$ ), less symptomatology ( $p < 0.001$ ), and less TB related complications ( $p = 0.003$ ) when compared to the cases with no active TB case at home.

Concerning TB-associated complications (**Table 4**), 18.7% of the children had complications, but the highest percentage was among TB meningitis cases followed by other TB cases and pulmonary TB cases. Lung lobar collapse was the most common pulmonary TB-related complication among the pulmonary TB forms but also among all the TB cases. Bronchospasm was considered a TB related complication as the episodes of wheezing were temporarily correlated after TB diagnosis and none of them had experienced any prior bronchiolitis or wheezing. No paradoxical reactions have been reported among the 134 TB cases.

At the bivariate analysis level, to be symptomatic at diagnosis, having extrapulmonary TB, including meningeal and mixed forms, and tachypnea and fever  $>38^{\circ}\text{C}$  at diagnosis were associated with the development of TB complications (see **Table 5**). In contrast, to have a household TB contact was a protective factor for TB complications.

In the multivariate analysis, only extrapulmonary and combined clinical TB forms, and the presence of tachypnea at diagnosis remained risk factors for the development of TB complications.

In the case of children suffering pulmonary TB, tachypnea was found to be associated with complications in the bivariate analysis (**Table 6**).

## DISCUSSION

The presence of TB complications in this study carried out in children under two in a low incidence country was relevant,

**TABLE 2** | Clinical characteristics at tuberculosis diagnosis in 134 children under 2 years old during the 2005-2013 period in Catalonia according to the clinical form.

Variable	Pulmonary TB (N = 101)		TB meningitis (N = 14)		Total TB (N = 134)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Clinical manifestations (signs or symptoms)	56	55.4	13	92.9	84	62.7
Symptoms duration	39	38.6	9	64.3	58	43.3
< 2 weeks						
Duration	17	16.8	4	28.6	26	19.4
> 2 weeks						
Respiratory distress	6	5.9	3	21.4	12	9.0
Tachypnea	30	29.7	6	42.9	41	30.6
Fever > 38°C	39	38.6	9	64.3	56	41.8
Poor feeding	9	8.9	3	21.4	16	11.9
Poor weight gain	7	6.9	3	21.4	13	9.7
Intensive care admission required	0	0.0	6	42.9	6	4.5
Hepatomegaly	3	3.0	1	7.1	6	4.5
Splenomegaly	0	0.0	1	7.1	3	2.2
Irritability	6	5.9	7	41.2	13	9.7
Neurological signs	0	0.0	6	42.9	7	5.2
Lymph nodes palpable	2	2.0	1	7.1	9	6.7
Gastrointestinal symptoms (diarrhea, abdominal distention)	7	6.9	2	14.3	9	6.7
Vomiting	5	5.0	3	21.4	8	6.0

TB, tuberculosis.

**TABLE 3** | Clinical forms of tuberculosis in 134 patients under 2 years old according to lung involvement.

Clinical presentation	Total	
	N <sup>^</sup>	%
Pulmonary	126	94.0
Meningeal	14	10.4
Lymphatic	13	9.7
Pleural	4	3.0
Miliary	4	3.0
Osseous	2	1.5
Genitourinary	1	0.7
Exclusively Pulmonary	<b>101</b>	<b>75.4</b>
Combined (Pulmonary and extrapulmonary)	<b>25</b>	<b>18.7</b>
Exclusively extrapulmonary	<b>8</b>	<b>6.0</b>

<sup>^</sup>The same TB case may be in more than one category depending on the affected organs. Bold values include all TB cases categorized according to lung involvement. Values without bold type classify cases based on the affected organ.

affecting nearly one in five of the cases studied. Risk factors for TB complications at the time of TB diagnosis were extrapulmonary or combined forms and tachypnea.

Although especially younger children are found to have more illnesses, to develop TB easily and also suffer the most severe forms of the disease, there is a lack of information regarding the incidence of TB complications in this age range. In existing scientific databases such as MEDLINE through PubMed<sup>®</sup> free search engine, most of the articles studying this issue are limited to high-burden TB countries such as South Africa (14, 15), to specific clinical forms such as TB meningitis (16, 17), or to reporting rare complications such as hypercalcemia as

an extrapulmonary TB complication (18). We found a study undertaken among 80 children diagnosed with TB at a medical center in southern Taiwan over a period of 24 years (1988–2012) with a similar approach to our study (19). However, this study, published in 2013, was also principally focused on central nervous system (CNS) complications due to TB meningitis (19). It would therefore be correct to say that factors related to TB complications in children under 2 years old in country with low-incidence TB remain a surprisingly under-studied aspect.

The World Health Organization estimated that more than 80% of TB cases in children under 14 are concentrated in 22 developing countries (1), mainly in Africa and South East Asia. The difficulty of diagnosis, lack of resources for contact tracing in many areas and limited pediatric surveillance data in TB control programs (20) are some of the main reasons for lack of knowledge on the real incidence of childhood TB worldwide and subsequently to make an estimate of how many of these children will develop TB complications after treatment.

Regarding the epidemiological characteristics of our sample study, it is important to highlight that most of them were born in Spain (94.8%). They were therefore infected in a low-incidence TB environment; only 7.5% of them were exposed in high-incidence TB countries overseas. The existence of a household TB case was associated with pulmonary TB forms in children when compared to disseminated, meningeal, or combined forms ( $p = 0.03$ ). This could be explained by earlier TB diagnosis when children are included in the contact tracing study with the index case in the same household. Consequently, delay in diagnosis and development into more advanced forms of the disease tends to diminish. Contact tracing investigation was completed in 75.4% of the cases, a higher percentage than that observed in other studies in high-burden countries such as South Africa (14),

**TABLE 4 |** Tuberculosis complications in 134 children under 2 years old during the 2005–2013 period in Catalonia.

Variable	Frequency/total TB cases (%)	Frequency/only pulmonary TB cases (%)	Frequency/total TB meningitis cases (%)
<b>Development of complications</b>			
Yes	25/134 (18.7)	7/101 (6.9)	11/14 (78.6)
No	109/134 (81.3)	94/101 (93.1)	3/14 (21.4)
Pulmonary TB-related complications	13/134 (9.7)	7/101 (6.9)	4/14 (28.6)
Bronchiectasis	1/13 (7.7)	0/7 (0.0)	1/4 (25.0)
Lobar collapse	6/13 (46.1)	6/7 (85.7)	3/4 (75.0)
Bronchial stenosis (endobronchitis)	1/13 (7.7)	1/7 (14.3)	0/4 (0.0)
Episodes of bronchospasm	5/13 (38.5)	0/7 (0.0)	0/4 (0.0)
Pleural TB-related complications	2/134 (1.5)		
Pleurisy*	2/2 (100.0)		
Lymphatic TB-related complications	3/134 (2.2)		
Ulceration	1/3 (33.3)		
Cellulitis	1/3 (33.3)		
Fistula	1/3 (33.3)		
Meningeal TB-related complications	3/134 (2.2)		3/14 (21.4)
Hydrocephalus/Brain oedema	1/3 (33.3)		1/3 (33.3)
Mental disability/Psychomotor retardation	2/3 (66.7)		2/3 (66.7)
Spinal TB-related complications	2/134 (1.5)		1/14 (7.1)
Abscess/Vertebral destruction	1/2 (50.0)		0/1 (0.0)
Paraplegia/Tetraplegia	1/2 (50.0)		1/1 (100.0)

TB, tuberculosis.

\*Pleural TB complications were those requiring surgical intervention secondary to pleural TB as lesions of the thoracic walls with costal retractions or alterations produced by surgical procedures.

and similar to that observed in Barcelona (21). Microbiological confirmation was achieved in nearly one-third of the children (32.8%), representing a higher percentage of confirmed TB cases when compared to other studies also from South Africa (15), Mozambique (22), or Ethiopia (23). The percentage of cases with microbiological confirmation was limited, due to the lower performance of microbiological studies in children, especially in younger ones (3), and partly due to the fact that good contact investigations are done which favor early diagnosis and avoid advanced and complicated forms. Finally, the rate of treatment completion was achieved in nearly 100% of our patients which is remarkable data compared to other studies (15, 22).

Regarding clinical manifestations, our study shows great differences as compared to adult TB symptomatology. Fever was

absent in most of the recruited children when taking into account total TB cases but was more prevalent in meningeal than in pulmonary cases. Respiratory distress including tachypnea was also more frequent in TB meningitis cases than in pulmonary forms, presumably due to the CNS involvement in disseminated or meningeal TB.

In our study, 18.7% of the TB patients developed TB-associated complications, and one of them died (0.7%). Comparisons with other studies are difficult due to the lack of published data. The highest percentage of TB complications was observed among patients with TB meningitis, followed by the combined forms. A slightly higher rate of TB complications was observed in a study among Spanish children diagnosed with pulmonary TB (24). Lobar collapse was the most frequent complication in children under 2 with pulmonary TB. The same was observed in another study where lung collapse might occur secondary to an endobronchial obstruction or an extrinsic compression caused by lymphadenopathy (24). In our study, bronchiectasis was found in only one case; this was likely to have been caused by fibrosis of the bronchial wall occurring during disease or by traction resulting from areas of scar tissue (10). Regarding bronchospasm, it was possible to temporarily correlate the episodes of wheezing after TB diagnosis. However, we were not able to demonstrate whether these episodes were caused by TB.

The incidence of the pleural involvement varies considerably, being much higher in high-incidence TB areas, affecting up to 40% of cases in South Africa (25). In Canada (26), a country with a lower TB incidence than Spain, Pineda et al. (27) detected pleural involvement in 4% of 202 patients with pulmonary TB, whereas in our study, only 1.5% of children showed pleural TB related complications.

Peripheral lymphadenopathy is the most common clinical sign in infants diagnosed with TB, seen in 25–35% of extrathoracic TB cases, according to daiva from the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (28). In our study, 10 children (7.5%) had extrapulmonary TB complications—three of them were lymphatic TB-related (cellulitis, fistula, and ulceration)—accounting for 40% of all TB-complications. The explanation for this could be due to the greater risk of disseminated and combined forms in infants when compared to older children or adults.

TB meningitis is the most severe and life-threatening form of the disease in infants (29). Prompt diagnosis and treatment is essential to the improvement in prognosis of the disease by decreasing the case fatality rate (CFR) and the incidence of irreversible complications (30). The main risk factors for an unfavorable prognosis, including death, are a low Glasgow Coma Scale value at diagnosis, and age under 2 (30). Ten percent of our children had TB meningitis, much lower than in the under 3-year-old age-group of the largest cohort of culture-confirmed childhood TB from South Africa (14). In a study on TB meningitis in Romania, complications affected 36 and 14% of children and adults, respectively (31); illustrating the greater risk in children with this condition. Otherwise, we found TB-complications in 78.6% of the cases of TB meningitis in our study, among which 21.4% (3/14) were



**TABLE 5 |** Factors associated with tuberculosis complications in a cohort of 134 children under 2 years old.

Variable	N complications/total	p-value	cOR	95% CI	p-value	aOR	95% CI
<b>Gender</b>							
Male	11/68 (16.2)		1				
Female	14/66 (21.2)	0.45	1.4	0.58–3.34			
<b>Age</b>							
0–1	9/56 (16.1)		1				
1–2	16/78 (20.5)	0.51	1.35	0.55–3.32			
<b>Low weight gain</b>							
No	20/118 (16.9)		1				
Yes	5/13 (38.5)	0.07	3.06	0.91–10.34			
<b>Active TB case at home</b>							
No	15/46 (32.6)		1			1	
Yes	8/75 (10.7)	0.004	0.25	0.09–0.64	0.18	0.44	0.13–1.45
Unknown	2/13 (15.4)	0.24	0.38	0.07–1.91	0.30	0.29	0.03–3.03
<b>Country of exposition/VFR</b>							
No	22/124 (17.7)		1				
Yes	3/10 (30.0)	0.35	1.99	0.48–8.29			
<b>Duration of clinical manifestations</b>							
0 (No clinical manifestations)	2/50 (4.0)		1				
0–2 weeks	16/58 (27.6)	0.005	9.14	1.98–42.10			
>2 weeks	7/26 (26.9)	0.01	8.84	1.68–46.45			
<b>TB Localization</b>							
Pulmonary only	7/101 (6.9)		1			1	
Meningeal	11/14 (78.6)	<0.001	49.24	11.10–218.42	<0.001	52.21	10.05–271.2
Extra or mixt	7/19 (36.8)	0.001	7.83	2.341–26.209	0.001	11.3	2.85–45.1
<b>Microbiologic confirmation</b>							
No	13/90 (14.4)		1				
Yes	12/44 (27.3)	0.07	2.22	0.91–5.39			
<b>Chest XR or CT</b>							
Done and normal	4/11 (36.4)		1				
Changes compatible with TB	18/113 (15.9)	0.10	0.33	0.09–1.25			
Abnormal but unlikely TB	3/10 (30.0)	0.76	0.75	0.12–4.66			
<b>Tachypnea</b>							
No	12/92 (13.0)		1			1	
Yes	13/41 (31.7)	0.01	3.09	1.26–7.57	0.03	4.24	1.17–15.35
<b>Fever &gt; 38°C</b>							
No	9/76 (11.8)		1				
Yes	16/56 (28.6)	0.02	2.98	1.20–7.37			
<b>Poor feeding</b>							
No	19/114 (16.7)		1				
Yes	5/16 (31.3)	0.17	2.27	0.71–7.29			

Bivariate and multivariate analysis. cOR, crude Odds ratio; aOR, adjusted Odds ratio; CI, confidence interval; TB, tuberculosis; VFR, visiting friends and relatives; XR, X-ray; CT, computed tomography.

related to CNS involvement, including psychomotor retardation and hydrocephalus.

Lastly, musculoskeletal involvement has been described in 10–20% of extrapulmonary TB cases, which would account for 1–2% of all TB cases (32), data that is very similar to our results (25 and 1.5%, respectively).

Among all TB cases, at bivariate analysis, we found that the presence of fever or tachypnea and the extrapulmonary or combined forms were associated with TB complications.

Otherwise, as mentioned above, having a household TB contact was a protective factor of these complications. At the multivariate level, tachypnea and extrapulmonary or combined forms were associated factors with TB complications. Nevertheless, when the analysis was restricted to pulmonary TB cases, only tachypnea was an associated factor in TB complications.

The fact that tachypnea at the time of TB diagnosis was an independent variable associated to TB complications, could be explained by the fact that it is a compensatory response secondary

**TABLE 6 |** Presence of TB complications in a cohort of children under 2 years old with pulmonary TB.

Variable	N complications /total	p-value	cOR	95% CI
<b>Gender</b>				
Male	3/53 (5.7)		1	
Female	4/48 (8.3)	0.6	1.51	0.32–7.14
<b>Age</b>				
0–1	1/42 (2.4)		1	
1–2	6/59 (10.2)	0.16	4.64	0.54–40.08
<b>Low weight gain</b>				
No	7/91 (7.7)		1	
Yes	0/7 (0.0)	0.99	0	
<b>Active TB case at home</b>				
No	4/30 (13.3)		1	
Yes	3/62 (4.8)	0.17	0.33	0.07–1.58
Unknown	0/9 (0.0)	0.99	0	
<b>Country of exposition/VFR</b>				
No	7/97 (7.2)		1	
Yes	0/4 (0.0)	0.99	0	
<b>Duration of clinical manifestations</b>				
0 (No clinical manifestations)	1/45 (2.2)		1	
0–2 weeks	5/39 (12.8)	0.09	6.47	0.72–58.00
>2 weeks	1/17 (5.9)	0.48	2.75	0.16–46.61
<b>Microbiologic confirmation</b>				
No	7/74 (9.5)		1	
Yes	0/27 (0.0)	0.99	0	
<b>Chest XR or CT</b>				
Changes compatible with TB	6/89 (6.7)		1	
Abnormal but unlikely TB	1/7 (14.3)	0.47	2.31	0.24–22.39
Done and normal	0/5 (0.0)	0.99	0	
<b>Tachypnea</b>				
No	1/70 (1.4)		1	
Yes	6/30 (20.0)	0.01	17.25	1.97–150.68
<b>Fever &gt; 38°C</b>				
No	2/61 (3.3)		1	
Yes	5/39 (12.8)	0.09	4.34	0.80–23.59
<b>Poor feeding</b>				
No	7/89 (7.9)		1	
Yes	0/9 (0.0)	0.99	0	

cOR, crude Odds ratio; CI, confidence interval; TB, tuberculosis; VFR, visiting friends and relatives; XR, X-ray; CT, computed tomography.

to hypoxemia for the small lung volume of restrictive lung disease or metabolic acid mechanism of sis caused by advanced TB disease. It is the earliest detectable clinical sign. Compensatory mechanisms, such as tachypnea, also operate to maximize gaseous exchange in diseased lungs (33). Moreover, tachypnea is a useful sign for the diagnosis of childhood pneumonia. It is more specific and reproducible than auscultatory signs (34) and has been identified by the last British clinical updates for the management of community-acquired pneumonia in children as a sign of moderate or severe pneumonia in the risk assessment

algorithm (35). However, as a prognosis factor, tachypnea has only been associated to worst outcome in adults with community-acquired pneumonia (36), but not yet in children.

In contrast to the data from studies in areas with high incidence of TB and HIV coinfection such as South Africa (CFR 21%) (37) or Myanmar (CFR 11.4%) (38), there was only one death in our study representing a CFR of 0.7% over the total TB cases. Other studies in Kenya (39) or among MDR TB cases in children (40) showed CFR percentages of 4 and 21%, respectively. Since this is a cross-sectional retrospective study, the data collection process was subject to limitations, and the possibility of missing information exists. It was difficult to obtain long-term data since most of the patients were discharged from the specialized medical unit at completion of treatment. Hence, we cannot ensure that additional complications of the disease did not develop at a later stage. The relatively high percentage of TB meningitis (10.4%) in our sample might not be representative of the childhood TB population, leading to selection bias due to the hospital-based design of our study. However, this difference was minimal if we take into consideration the data provided by the TB Control Program of Barcelona / Public Health Agency of Barcelona for this age-group of children with TB meningitis during the 2000–2017 period (6.5%). Another limitation is that we were able to determine if the children had complications during and after TB treatment, but not when each of the events occurred or how long it lasted. It is not possible to distinguish between TB complications that lasted until the end of TB treatment and long-lasting sequelae (maintained during at least 2 years after TB treatment completion).

In conclusion, our findings show that TB incidence in children under 2-years of age is still relevant in developed countries, and TB complications are frequent. Extrapulmonary TB forms in this pediatric age remain a challenge and require prompt diagnosis and treatment to prevent adverse outcomes. The presence of tachypnea at the time of TB diagnosis is an independent associated factor to the development of TB complications in infants. Hence, this clinical sign should be closely monitored in patients within this age group. It is necessary to perform further studies in this group of children in a prospective study designed to ascertain whether other factors associated with TB complications exist.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

AS-A: conceptualized and designed the study. AS-A, AR, AN-J, AM-N, TV, MM, MC-S, LM, AC, VP, LG, NL, OC, NR, and PS-P: data collection. AS-A, SB, AO, JM, and JC: statistical analysis. AS-A, AR, PS-P, TP-P, SB, AO, JM, and JC: drafted initial manuscript. All authors reviewed and revised manuscript, approved final manuscript as submitted.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge all the pediatric teams of the participating centers.

## REFERENCES

- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2017* [Internet]. WHO (2017). Available online at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_main\\_text.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf) (accessed May 8, 2019).
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2018 – 2016 Data*. Available online at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2018-19mar2018.pdf> (accessed May 8, 2019).
- Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic tests for childhood tuberculosis: past imperfect, present tense and future perfect? *Pediatr Infect Dis J.* (2015) 34:1014–9. doi: 10.1097/INF.0000000000000796
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* (2012) 367:348–61. doi: 10.1056/NEJMra1008049
- Leonard JM. Tuberculosis of the central nervous system. In: Aminoff MJ, Josephson SA, editors. *Aminoff's Neurology and General Medicine*. 5th ed. San Francisco, CA: Academic Press (2014). p. 833–43. doi: 10.1016/B978-0-12-407710-2.00041-2
- Wiseman CA, Gie R, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF, et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* (2012) 31:347–52. doi: 10.1097/INF.0b013e318243e27b
- Shah M, Reed C. Complications of tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis.* (2014) 27:403–10. doi: 10.1097/QCO.0000000000000090
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. *Definició de cas de les Malalties de Declaració Obligatòria*. 11th ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya (2006). Available online at: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1089/definicio\\_malalties\\_declaracio\\_obligatoria\\_2010.pdf?sequence=1](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1089/definicio_malalties_declaracio_obligatoria_2010.pdf?sequence=1)
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). *Bol. Epidemiol Semanal.* (2003) 11: 181–4.
- García Espinosa J, Romera Romera N, Gómez Huertas M, López Milena G, Ruiz Carazo E. *Secuelas y Complicaciones de la TBC Pulmonar. Hallazgos por Radiografía Simple y TC*. Granada: SERAM (2014). doi: 10.1594/seram2014/S-0369
- Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. *J Clin Neurosci.* (2010) 17:1114–8. doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.006
- Merino AB, Romero CC. Evaluación del niño con fallo de medro. *Protoc Diagn Pediatr.* (2010) 9:89–97.
- Gove S, Pio A, Campbell H, Cattaneo A, Redd SC, Rodman AE, et al. WHO guidelines on detecting pneumonia in children. *Lancet.* (1991) 338:1453–4. doi: 10.1016/0140-6736(91)92751-M
- Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, Hesselning AC, Eley B, Hussey GD, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis.* (2007) 7:140. doi: 10.1186/1471-2334-7-140
- Osman M, Lee K, Du Preez K, Dunbar R, Hesselning AC, Seddon JA. Excellent treatment outcomes in children treated for tuberculosis under routine operational conditions in Cape Town, South Africa. *Clin Infect Dis.* (2017) 65:1444–52. doi: 10.1093/cid/cix602
- Mihailidou E, Goutaki M, Nanou A, Tsiatsiou O, Kavaliotis J. Tuberculous meningitis in Greek children. *Scand J Infect Dis.* (2012) 44: 337–43. doi: 10.3109/00365548.2011.639030
- Mahadevan B, Mahadevan S, Tiroumourougane Serane V. Prognostic factors in childhood tuberculous meningitis. *J Trop Pediatr.* (2002) 48:362–5. doi: 10.1093/tropej/48.6.362
- Yilmaz R, Kundak AA, Sezer T, Özer S, Esmeray H, Kazanci NÖ. Idiopathic infantile hypercalcemia or an extrapulmonary complication of tuberculosis? *Tuberk Toraks.* (2013) 61:43–6. doi: 10.5578/tt.536
- Cho YH, Ho TS, Wang SM, Shen CF, Chuang PK, Liu CC. Childhood tuberculosis in southern Taiwan, with emphasis on central nervous system complications. *J Microbiol Immunol Infect.* (2014) 47:503–11. doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.008
- Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* (2008) 8:498–510. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70182-8
- Brugueras S, Orcau À, Millet J-P, Espinosa L, de Andrés A, Gorrindo P, et al. Tuberculosis clinical units improve contact tracing. *Int J Tuberc Lung Dis.* (2016) 20:1572–9. doi: 10.5588/ijtld.16.0147
- López-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, García-Basteiro AL, Fraile O, Ira T, et al. Incidence of tuberculosis among young children in Rural Mozambique. *Pediatr Infect Dis J.* (2015) 34:686–92. doi: 10.1097/INF.0000000000000710
- Tilahun G, Gebre-Selassie S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis. *BMC Public Health.* (2016) 16:612. doi: 10.1186/s12889-016-3193-8
- Castiñeira Estévez A, López Pedreira M, Pena Rodríguez M, Liñares Iglesias M. Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar. *Med Integr.* (2002) 39:192–206.
- Labbé G, Amat F, Labbé A. Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en el niño. *EMC Pediatr.* (2013) 48:1–12. doi: 10.1016/S1245-1789(13)64167-0
- Halverson J, Ellis E, Gallant V, Archibald CP. *Epidemiology of Tuberculosis in Canada* [Internet]. Canadian Tuberculosis Standards (2014). p. 7–23. Available online at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/tb-standards-tb-normes-pref-eng.php> (accessed May 8, 2019).
- Pineda PR, Leung A, Muller NL, Allen EA, Black WA, FitzGerald JM. Intrathoracic paediatric tuberculosis: a report of 202 cases. *Tuber Lung Dis.* (1993) 74:261–6. doi: 10.1016/0962-8479(93)90052-Y
- Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. [Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP)]. *An Pediatr.* (2010) 73:143.e1–143.14. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.12.017
- Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, Boussetta K, Ben Becher S, Bousnina S. Central nervous system tuberculosis in infants. *J Child Neurol.* (2010) 25:102–6. doi: 10.1177/0883073809336129
- Jordán Jiménez A, Tagarro García A, Baquero Artigao F, del Castillo Martínez, F., Borque Andrésa C, Romerob MP, et al. Meningitis tuberculosa: revisión de 27 años. *An Pediatr.* (2005) 62:215–20. doi: 10.1157/13071835
- Miftode EG, Dorneanu OS, Leca DA, Juganariu G, Teodor A, Hurmuzache M, et al. Tuberculous meningitis in children and adults: a 10-year retrospective comparative analysis. *PLoS ONE.* (2015) 10:1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0133477
- Fontecha García De Yebenes M, Márquez De La Plata L, Navarro Gómez ML, Riquelme García O, González López JL. Tuberculosis extrapulmonar: Mal de Pott. *Acta Pediatr Esp.* (2009) 67:189–91.
- Fuhrman BP, Zimmerman JJ. *Pediatric Critical Care*. Saint Louis, MO: Mosby (2011). p. 1693–740.
- Marostica PJC, Stein RT. Community-acquired bacterial pneumonia. In: Willmott RW, Boat TF, Bush A, Chernick V, Deterding RR, Ratjen F, editors. *Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders (2012). p. 461–72.
- Haq IJ, Battersby AC, Mckean M. Community acquired pneumonia in children. *BMJ.* (2017) 356: j686. doi: 10.1136/bmj.j686
- Ito A, Ishida T, Tokumasu H, Washio Y, Yamazaki A, Ito Y, et al. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. *BMC Pulm Med.* (2017) 17:78. doi: 10.1186/s12890-017-0424-4
- Venturin E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis.* (2014) 14:55. doi: 10.1186/1471-2334-14-S1-S5

38. Kaung Nyunt KK, Han WW, Satyanarayana S, Isaakidis P, Hone S, Khaing AA, et al. Factors associated with death and loss to follow-up in children on antiretroviral care in Mingalardon Specialist Hospital, Myanmar, 2006–2016. *PLoS ONE*. (2018) 13:e0195435. doi: 10.1371/journal.pone.0195435
39. Onyango DO, Yuen CM, Masini E, Borgdorff MW. Epidemiology of pediatric tuberculosis in Kenya and risk factors for mortality during treatment: a national retrospective cohort study. *J Pediatr*. (2018) 201:115–21. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.017
40. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. (2018) 22:3–6. doi: 10.5588/ijtld.17.0357

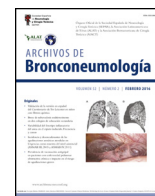
**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Soriano-Arandes, Brugueras, Rodríguez Chitiva, Noguera-Julian, Orcau, Martín-Nalda, Millet, Vallmanya, Méndez, Coll-Sibina, Mayol, Clopés, Pineda, García, López, Calavia, Rius, Pérez-Porcuna, Soler-Palacín and Caylà. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **ARTICLE 4**

### **Threats and Interventions During the Treatment of Tuberculosis in an Inner-city District**

Jové N, Masdeu E, Brugueras S, Millet JP, Ospina JE, Orcau À, Rius C, Caylà JA, Sánchez F. Threats and Interventions During the Treatment of Tuberculosis in an Inner-city District. Arch Bronconeumol. 2020 Jun 24:S0300-2896(20)30179-4.



## Original Article

## Threats and Interventions During the Treatment of Tuberculosis in an Inner-city District



Neus Jové<sup>a,1</sup>, Eva Masdeu<sup>b,1</sup>, Sílvia Brugueras<sup>b,c,d</sup>, Joan-Pau Millet<sup>b,c,e,f,\*</sup>, Jesús E. Ospina<sup>b,c</sup>, Àngels Orcau<sup>b,c,f</sup>, Cristina Rius<sup>b,c,d</sup>, Joan A. Caylà<sup>f</sup>, Francesca Sánchez<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Unitat Clínica de Tuberculosis, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Servicio de Epidemiología, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Serveis Clínics, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi (fuiTB), Barcelona, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 13 February 2020

Accepted 24 May 2020

Available online 24 June 2020

## Keywords:

Adherence  
Coordination  
Incidents  
Interventions  
Nursing  
Tuberculosis

## ABSTRACT

**Background:** Since there are active drugs against tuberculosis (TB), the most effective control measures are to assure treatment adherence and to perform contact tracing. Given the long treatment duration and characteristics of some TB patients, threats that put at risk treatment adherence may appear. Identify and address them is essential to achieve the objectives of disease control.

**Objectives:** To identify the epidemiological characteristics of TB patients and the incidents and threats occurring during treatment, to describe the interventions performed to enhance treatment adherence and to determine if there are differences among native and foreign-born patients in the TB clinical unit of a referral hospital in the inner city of Barcelona.

**Methods:** A descriptive, observational, cross-sectional study was performed. We recorded information on sociodemographic and clinical characteristics, incidents and interventions during treatment in all patients with TB diagnosed between September 2013 and August 2016.

**Results:** 172 patients were included. 62.2% were foreign-born. The most common incidents and threats were medication-related complications (43.0%), missed follow-up visits (34.3%), communication problems (25.6%), comorbidities complications (23.8%), trips (19.2%), fear of social rejection (16.9%) and change of address (14.5%). The adherence-promoting interventions were: follow-up calls, directly observed treatment, medical and humanitarian reports, extra visits and cultural mediation. Incidents and interventions were more frequent in foreign-born patients, however there were no differences in treatment success among Spanish and foreign-born.

**Conclusion:** In this inner city several incidents occurred during TB treatment that can threaten adherence and are more common among foreign-born patients. Coordination among professionals from different healthcare settings was able to overcome obstacles in most cases and achieve TB treatment completion.

© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Abbreviations:** ASPB, Barcelona Public Health Agency; CHW, Community health workers; DHI, disposable household income; DOT, directly observed treatment; HIV, human immunodeficiency virus; IDU, intravenous drug use; IQR, interquartile range; PHN, public health nurses; PLHIV, persons living with HIV; TB, tuberculosis; TBCU, tuberculosis clinical units; TBPCP, TB prevention and control program; WHO, World Health Organization.

\* Corresponding author.

E-mail address: [juampablomillet@gmail.com](mailto:juampablomillet@gmail.com) (J.-P. Millet).

<sup>1</sup> These authors should be considered joint first author.

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.025>

0300-2896/© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Factores de riesgo e intervenciones durante el tratamiento de la tuberculosis en un barrio marginal

### R E S U M E N

**Palabras clave:**  
Adherencia  
Coordinación  
Incidentes  
Intervenciones  
Enfermería  
Tuberculosis

**Antecedentes:** Dado que existen medicamentos activos contra la tuberculosis (TB), las medidas de control más efectivas son asegurar la adherencia al tratamiento y realizar un seguimiento cercano. Debido a la larga duración del tratamiento y las características de algunos pacientes con TB, pueden entrar en juego ciertos factores que hacen peligrar la adherencia al tratamiento. Identificar estos factores y abordarlos es esencial para lograr los objetivos de control de la enfermedad.

**Objetivos:** Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con TB y los incidentes y factores que tienen lugar durante el tratamiento, describir las intervenciones realizadas para mejorar la adherencia al tratamiento y determinar si existen diferencias entre los pacientes nativos y extranjeros en la Unidad Clínica de TB de un hospital de referencia en el centro de la ciudad de Barcelona.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal. Registramos las características sociodemográficas y clínicas de todos los pacientes con TB diagnosticados entre septiembre de 2013 y agosto de 2016, así como los incidentes y las intervenciones realizadas durante el tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 172 pacientes, el 62,2% eran nacidos en el extranjero. Los incidentes y los factores de riesgo más comunes fueron: complicaciones relacionadas con la medicación (43,0%), visitas de seguimiento perdidas (34,3%), problemas de comunicación (25,6%), complicaciones de las comorbilidades (23,8%), viajes (19,2%), miedo al rechazo social (16,9%) y cambio de domicilio (14,5%). Las intervenciones para el fomento de la adherencia fueron: llamadas de seguimiento, tratamiento directamente observado, informes médicos y humanitarios, visitas adicionales y mediación cultural. Los incidentes e intervenciones fueron más frecuentes en pacientes nacidos en el extranjero; sin embargo, no hubo diferencias en el éxito del tratamiento entre españoles y nacidos en el extranjero.

**Conclusión:** En este barrio marginal ocurrieron varios incidentes durante el tratamiento de TB que pueden poner en peligro la adherencia y que son más frecuentes entre los pacientes nacidos en el extranjero. La coordinación entre profesionales de los diferentes entornos de atención médica fue capaz de superar los obstáculos en la mayoría de los casos y lograr la finalización del tratamiento de la TB.

© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introduction

Tuberculosis (TB) continues to be a global public health problem worldwide. According to the World Health Organization (WHO) report of 2017, 10.4 million cases were diagnosed worldwide in 2016. A total of 65% of cases occurred in men, 10% in persons living with HIV (PLHIV), and 56% were concentrated in 5 countries: India, Indonesia, China, the Philippines and Pakistan. In all, 3% of cases (290,000 cases) occurred in Europe, with an incidence of 32 cases/100,000 inhabitants.<sup>1</sup> In the same period, the incidence of notified cases was 10.7 and 13.3 cases/100,000 inhabitants in Spain as a whole and in Catalonia, respectively and was 16.6 cases/100,000 inhabitants in the city of Barcelona.<sup>2,3</sup>

Since active drugs against *Mycobacterium tuberculosis* became available, the most effective measures for TB control and treatment success are early diagnoses and adherence to anti-TB therapy. Given that treatments are long, even those shortened to 6 months, treatment adherence is essential to achieve TB control targets. Indeed, as observed with other chronic transmissible infections such as PLHIV, non-adherence to treatment has a human, economic and very important social cost. Treatment discontinuation reduces its effectiveness, increases transmission, and causes drug resistance, thus increasing morbidity, mortality and more widespread infection. These diseases mainly affect economically and socially disadvantaged groups and may require complex treatment regimens. They are thus a public health priority.<sup>4</sup>

According to the WHO report on long-term treatment adherence, adherence can be defined as the extent to which a person's behavior corresponds to the recommendations agreed with the health provider. The patient's context is determined by factors

related to his or her socioeconomic status, the healthcare team or health system, the disease, treatment, and individual characteristics. Consequently, these factors need to be targeted in interventions to prevent treatment discontinuation.<sup>5</sup>

The Barcelona TB prevention and control program (TBPCP) was created in 1987, and public health nurses (PHN) played an essential role in following-up TB cases and conducting contact tracing. In its early beginnings, the program encouraged directly observed treatment (DOT) for homeless persons with TB in the inner city (Ciutat Vella) and progressively guaranteed community- or hospital-based DOT for patients showing poor adherence.<sup>6</sup> Community health workers (CHW) were incorporated in 2003 because of the increase in immigration from countries with a high TB burden, and their role was to support public health nurses and act as cultural mediators and translators.<sup>7</sup> Later, five TB clinical units (TBCU) were created, located at the four large hospitals in Barcelona and in a specialist TB outpatient unit. A key figure in these units is the nurse case manager, who follows up TB patients, performs contact tracing, and supervises treatments always in coordination with public health nurses from TBPCP as well as with other professionals.<sup>8</sup> Therefore, this has made it possible to increase TB treatment adherence until 88.5%.<sup>3</sup>

The aim of this study was to identify the sociodemographic and epidemiological characteristics of TB cases, the incidents occurring during treatment that could influence treatment adherence and contact tracing, the interventions performed to promote adherence comparing foreign-born and Spanish-born patients in a hospital from the inner city of Barcelona with a TBCU, the Mar Hospital, with a population reference of 336,900 inhabitants living in the districts of Sant Martí and Ciutat Vella in Barcelona.



## Materials and methods

### Design

A population based observational descriptive cross-sectional study in a multidisciplinary specialist TBCU in Mar Hospital in Barcelona from September 1, 2013 to August 31, 2016 was performed. Follow-up of cases was closed in April 2018.

### Setting

The TBCU has three medical specialties (pneumology, infectious diseases and pediatrics), a nurse case manager and an administrative assistant. The unit is part of a university referral hospital for the districts of Ciutat Vella and Sant Martí where there is very important immigration from countries with a high TB burden (the percentage of the foreign-born population registered in the districts being 45% and 16.5%, respectively, during the study period). The day to day work is coordinated by the TBPCP of Barcelona. These programs are composed of PHN, CHW, DOT teams and a specialized center for long-term inpatient care of TB patients.

### Study participants

This study included all patients with TB diagnosed and under follow-up by the TBCU of the hospital and notified to the Epidemiology Service of the Barcelona Public Health Agency (ASPB) through the circuits established for reporting notifiable diseases. TB cases were defined as patients with a clinical and/or microbiological diagnosis of TB starting treatment within the study period.<sup>9</sup>

### Data collection

A data collection form was designed for the registration of the various threats that could jeopardize treatment adherence and patient and contact follow-up, as well as the strategies applied to maintain adherence. This form was complemented by an epidemiological survey of the Barcelona TBPCP, collected by PHN from the Epidemiology Service of ASPB for each TB patient, obtaining sociodemographic, clinical–epidemiological, microbiological treatment variables and data on contact tracing. To complete all the information, the patients' clinical records, the follow-up forms of the public health nurses and those of the CHW were also consulted.

### Definitions

**Homeless:** persons living on the street or in municipal facilities, centers or shelters (with no fixed abode) and who could be at risk of rooflessness at any moment.

**Disposable household income (DHI) index:** variable constructed by the Statistics Department of the Barcelona City Council to determine the socioeconomic position of TB patients based on the postal address gathered in the survey, bearing in mind various indicators.<sup>10</sup>

**TB risk factors:** the following risk factors were collected in the epidemiological survey of the Barcelona TB program: diabetes, silicosis, renal insufficiency, pregnancy, immunosuppressive therapy, gastrectomy, injecting drug use, HIV/AIDS infection, alcohol abuse, tobacco use, homelessness, and problems with the law or prison.

**Threat:** event occurring during the treatment of TB that could jeopardize their treatment adherence, follow-up or contact tracing.

**Perception and fear of social rejection:** includes the perception reported by patients themselves and the variables “does not want to tell co-habitants of his/her diagnosis”, “does not want people at work to know of his/her diagnosis” and “refuses DOT”.

**Extra visit:** a nurse or physician visit scheduled before the routine follow-up visit (30 days in our TBCU).

**Extra report:** a medical and/or social report containing an up-to-date summary of the patient's clinical and/or social situation and which is not a discharge report. These reports include humanitarian reports, which are medical reports specifying the patient's disease and stating that treatment cannot be ensured in his or her country of origin.

**Successful treatment:** according to WHO definition, a cured patient was a patient whose sputum smear or culture was positive at the beginning of the treatment but who was smear- or culture-negative in the last month of treatment and on at least one previous occasion. Patients who completed treatment but who did not have a negative sputum smear or culture result in the last month of treatment and on at least one previous occasion were classified as having “completed treatment”. These two categories were considered as treatment success in this study.<sup>11</sup> Therefore successful treatment are cured TB patients plus patients that completed TB treatment.

### Ethical considerations

In agreement with the ethical principles of the Declaration of Helsinki<sup>12</sup> on the autonomy and voluntary participation of human research subjects, an informed consent form was signed by all patients and the anonymity and confidentiality of the data were maintained, in accordance with the Spanish Data Protection Law 3/2018<sup>13</sup> and the General Data Protection Regulation (EU) 2016/679.<sup>14</sup> The project was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Parc de Salut Mar (number 2014/5840/I).

### Data analysis

A descriptive analysis of the data was performed. The median and interquartile range (IQR) were calculated for quantitative variables, as they did not follow a normal distribution, while proportions were calculated for categorical variables. To compare foreign with native-born patients, in the bivariate analysis, categorical variables were compared with the chi-square test or the corresponding non-parametric tests. We calculated 95% confidence intervals (CI) and statistical significance was set at 5% ( $p$ -value < 0.05).

The percentage of patients attended in Mar Hospital from the catchment areas of Ciutat Vella and Sant Martí was calculated and the number of cases treated in the hospital was compared with the total number of cases in the two districts and the number of new TB cases in the city of Barcelona during the study period. The statistical analysis was conducted using the SPSS 20.0 statistical package.

### Validity and reliability

Based on the patients' clinical records, a data collection form was designed specifically for the study, which helped to ensure the rigor of the registry and coherence of the information. In addition, the information from the TB program was also used as a data source. This program has more than 30 years of experience in TB control and surveillance. From the initiation of the program, information reaching it is validated and contrasted throughout treatment by experienced epidemiologists.

## Results

During the study period, 172 TB cases were treated in the TBCU of Mar Hospital. A total of 40% and 55% occurred among residents of Ciutat Vella and Sant Martí districts, respectively. The distribution of cases and incidence of TB according to district are presented in



**Table 1**

Distribution of cases and incidence of tuberculosis per 100,000 inhabitants in the districts of Ciutat Vella, Sant Martí and Barcelona per year. Mar Hospital, Barcelona, 2013–2016.

Year	Ciutat Vella			Sant Martí			Barcelona		
	Cases Mar Hospital	Total cases	Incidence <sup>†</sup>	Cases Mar Hospital	Total cases	Incidence <sup>†</sup>	Cases Mar Hospital	Total cases	Incidence <sup>†</sup>
2013	8 <sup>‡</sup>	78	67.0	8 <sup>‡</sup>	48	21.6	17 <sup>‡</sup>	329	20.4
2014	33	62	60.5	20	43	17.2	59	300	18.6
2015	27	58	58.7	18	44	19.6	54	280	17.4
2016	20 <sup>‡</sup>	42	43.8	8 <sup>‡</sup>	25	10.5	30 <sup>‡</sup>	260	16.2

Ref: Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi de Barcelona. La Tuberculosi a Barcelona. Informe. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona (2013–2016).

<sup>†</sup> Cases per 100,000 inhabitants.

<sup>‡</sup> Study period: September 1, 2013–December 31, 2013 and January 1, 2016–August 31, 2016.

**Table 1.** The table shows a higher incidence of tuberculosis in Ciutat Vella in relation to Sant Martí and Barcelona.

Of the 172 patients included, 106 (61.6%) were men. The median age was 43 years (IQR: 32.2–56). A total of 107 (62.2%) were foreign-born, of which 54 (31.3%) were born in the Indian subcontinent, 12 (6.9%) in Latin America, and 12 (6.9%) in Eastern Europe, while 9 patients were born in Morocco and 9 in the Philippines. **Table 2** compares socio-demographic characteristics and clinical variables among Spanish and foreign-born patients.

In all, 134 patients (78.0%) lived in low- or low-medium income neighborhoods and 81 (47.1%) were employed. At least one risk factor for TB was present in 103 patients (59.9%). Disease localization was pulmonary or mixed in 100 patients (58.1%) and resistance to anti-TB drugs was detected in 12 patients (7%), one of whom showed multiresistance. Treatment success was achieved in 150 patients (86.6%), 5 (2.9%) moved to other autonomous communities of Spain or abroad, 4 (2.3%) were lost to follow-up, and 13 (7.5%) died (2 due to TB) (see **Table 2**).

Comparison of data from foreign and native-born patients revealed statistically significant differences: foreign-born patients contracted TB at younger ages, lived in neighborhoods with lower incomes, and a higher percentage were unemployed. A larger proportion of native-born patients were pensioners. Pulmonary localization was more common among native-born patients. There were no differences in treatment conclusion between the two groups. A comparison of sociodemographic, clinical and epidemiological factors between foreign and native-born patients is shown in **Table 2**.

Incidents occurred during follow-up in 151 patients (87.8%) with a median of 2 incidents per patient (IQR: 0–7). Medication-related complications occurred in 74 patients (43%), and exacerbation of comorbidities in 41 (23.8%). 59 patients (34.3%) failed to attend follow-up visits in at least one occasion, and 33 patients (19.2%) reported traveling abroad during treatment (see **Table 3**).

Communication problems were detected in 44 patients (25.6%) and 25 patients (14.5%) changed address; of these, 19 (76%) had pulmonary TB. Another effect of TB diagnosis was stigmatization: 3 patients (1.7%) lost their jobs, 29 (16.9%) showed attitudes influenced by fear of social rejection (not mentioning their diagnosis to cohabitants or at work, not accepting DOT due to fear of rejection by neighbors and/or discrimination in their environment). Compared with Spanish-born, foreign-born patients showed a higher number of threats during treatment, traveled more often, missed more follow-up visits, and had more problems of unstable housing ( $p < 0.05$ ). A comparison of incidents during treatment between native and foreign-born patients is shown in **Table 3**.

Various strategies were used to maintain adherence. DOT was conducted in a specialized intermediate care center in 82 patients (47.7%), either as long term inpatients or community based DOT outpatients. Extra reports were issued for 85 patients (49.4%), and additional visits were scheduled for 41 (23.8%). Cultural mediation during hospital visits was provided for 27 patients (15.7%), while CHW from the ASPB intervened in 40 patients (13.3%). The PHN

and the hospital-based nurse case manager made follow-up telephone calls and coordinated with different healthcare levels in 112 patients (65.1%). Contact tracing was conducted in 79 patients with pulmonary TB (79%) and in 36 with non-pulmonary TB (50%). Eight patients lived alone (4.7%) and 13 refused contact tracing (7.6%) (see **Table 4**).

Foreign-born required more reports, additional visits and telephone calls and were also more frequently referred to DOT centers. There was no statistical differences between Spanish-born and foreign-born patients regarding to contact tracing coverage. The strategies used to maintain adherence by country of origin (native or foreign-born) are shown in **Table 4**.

## Discussion

The profile of persons diagnosed in this study corresponded to young adults (median age, 43 years), from countries with a high TB burden, especially the Indian subcontinent, of working age and living in low-income neighborhoods. As in other countries in the European Union, these patients had other risk factors in addition to being immigrants, such as immunosuppression, alcohol abuse, tobacco use, psychoactive substance use and, sometimes, problems with the law.<sup>15</sup> Other risk factors were social vulnerability, low socioeconomic position, precarious employment not covering basic needs, unhealthy lifestyles and low individual perception of risk, with little appreciation of the personal and community effects of the disease.<sup>16</sup> This at-risk population is most numerous in Ciutat Vella,<sup>17</sup> an inner city district of Barcelona that, as in London<sup>18</sup> or Rotterdam,<sup>19</sup> is characterized by being situated in the city center, with a large socially deprived population and an incidence of TB three times higher than that of the city as a whole. Moreover, in Ciutat Vella, there is a higher percentage of those foreign-born compared to the city of Barcelona, as well as a higher incidence of TB due to the high burden of disease in the foreign-born population.<sup>2,3,7,17</sup>

In this study, we found that a lot and different social, economic and treatment-related threats usually happen during the long treatment period required in TB patients. In agreement with the findings of studies conducted in other countries with a high TB burden such as Colombia and Peru, medication-related complications (side effects) and the presence of comorbidities concurrent with TB were highly common incidents that could provoke treatment withdrawal.<sup>20,21</sup> Adverse reactions were also associated with having stopped treatment in a low incidence setting.<sup>22</sup> Another common threat was missing follow-up visits. Factors related to this finding in other European cities were a lower perception of risk and suboptimal working conditions.<sup>15</sup>

Communication problems frequently occurred, due both to patients' language barriers and to the complexity of healthcare-related information, which, as shown by the literature poses a major threat to adherence in different settings.<sup>23–25</sup> Therefore, understanding health information is a requisite for correctly following treatment. Effective communication is essential for patients

**Table 2**  
Comparison of socio demographic and clinical variables between Spanish-born and foreign-born patients with tuberculosis. Mar Hospital, Barcelona, 2013–2016.

Variables	Categories	Spanish-born (N=65)N (%)	Foreign-born (N=107)N (%)	Total(N=172)N (%)	p-Value
Sex	Male	38 (58.5)	68 (63.6)	106 (61.6)	0.506
	Female	27 (41.5)	39 (36.4)	66 (38.4)	
Age	Median (IQR)	54 (42.5–72.5)	38 (29–49)	43 (32.25–56)	<0.001 <sup>†</sup>
Age groups**	0–14	5 (7.7)	2 (1.9)	7 (4.1)	0.106*
	15–24	1 (1.5)	12 (11.2)	13 (7.6)	0.019*
	25–39	5 (7.7)	45 (42.1)	50 (29.1)	<0.001
	40–64	33 (50.8)	44 (41.1)	77 (44.8)	0.217
	>64	21 (32.3)	4 (3.7)	25 (14.5)	<0.001*
Income according to DHI**	Low	26 (43.3)	68 (70.8)	94 (54.7)	0.003
	Low-medium	21 (35.0)	19 (19.8)	40 (23.3)	0.029
	Medium-high	10 (16.7)	7 (7.3)	17 (9.9)	0.060
	High-very high	3 (5.0)	2 (2.1)	5 (2.9)	0.367
Employment groups**	Unemployed	10 (16.7)	42 (39.6)	52 (30.2)	0.001
	Student	2 (3.3)	7 (6.6)	9 (5.2)	0.486
	Retired	16 (26.7)	2 (1.9)	18 (10.5)	<0.001
	Employed	29 (48.3)	52 (49.1)	81 (47.1)	0.612
	Not known	3 (5.0)	3 (2.8)	6 (3.5)	0.674
Tobacco use	Yes	30 (46.2)	36 (33.6)	66 (38.4)	0.102
	No	35 (53.8)	71 (66.4)	106 (61.6)	
Alcohol abuse	Yes	8 (12.3)	10 (9.3)	18 (10.5)	0.538
	No	57 (87.7)	97 (90.7)	154 (89.5)	
IDU	Yes	2 (3.1)	5 (4.7)	7 (4.1)	0.711*
	No	63 (96.9)	102 (95.3)	165 (95.9)	
Homelessness	Yes	4 (6.2)	14 (13.1)	18 (10.5)	0.15
	No	61 (93.8)	93 (86.9)	154 (89.5)	
HIV	Yes	5 (7.7)	6 (5.6)	11 (6.4)	0.749*
	No	60 (92.3)	101 (94.4)	161 (93.6)	
Immunosuppressive therapy	Yes	8 (12.3)	5 (4.7)	13 (7.6)	0.079*
	No	57 (87.7)	102 (95.3)	159 (92.4)	
Diabetes	Yes	9 (13.8)	10 (9.3)	19 (11.0)	0.361
	No	56 (86.2)	97 (90.7)	153 (89.0)	
TB localization	Pulmonary	46 (70.8)	54 (50.5)	100 (58.1)	0.009
	Extra pulmonary	19 (29.2)	53 (49.5)	72 (41.9)	
1st line drug resistance <sup>§</sup>	Yes	5 (7.7)	7 (6.5)	12 (7.0)	0.741*
	No	40 (61.5)	61 (57.0)	101 (58.7)	
	Unknown	20 (30.8)	39 (36.4)	59 (34.3)	
Prison or problems with the law	Yes	1 (1.5)	4 (3.7)	5 (2.9)	0.651*
	No	64 (98.5)	103 (96.3)	167 (97.1)	
Treatment outcome**	Treatment success	56 (86.2)	93 (86.9)	149 (86.6)	0.887
	TB death	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.2)	0.141
	Other causes death	7 (10.8)	4 (3.7)	11 (6.4)	0.105
	Prolonged treatment	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)	1.000
	Transfer	0 (0.0)	5 (4.7)	5 (2.9)	0.158
	Lost to follow-up	0 (0.0)	4 (3.7)	4 (2.3)	0.299
Risk factors <sup>‡</sup>	Yes	44 (67.7)	59 (55.1)	103 (59.9)	0.103
	No	21 (32.3)	48 (44.9)	69 (40.1)	

IQR: interquartile range; DHI: disposable household income index; IDU: intravenous drug use; HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis.

<sup>†</sup> Median test (for two independent samples).

\* Fisher's exact test.

<sup>§</sup> Any kind of 1st line drug resistance.

<sup>‡</sup> Risk factors: diabetes, silicosis, renal insufficiency, pregnancy, immunosuppressive therapy, gastrectomy, intravenous drug use, HIV/AIDS infection, risky alcohol use, smoking, homelessness, and problems with the law or having had a prison sentence.

\*\* Age groups: global *p*-value <0.001. Income according to DHI: global *p*-value = 0.008. Employment groups: global *p*-value <0.001. Treatment conclusion: global *p*-value <0.029.

to take informed decisions and participate in health-promoting processes. As was already described among foreign-born TB patients in Barcelona,<sup>7</sup> CHW strategy contributed to minimize this problem also for TB patients for this hospital. Another obstacle identified during TB treatment follow-up was traveling. Foreign-born move aboard more often than the Spanish-born population. Patients usually travel to their country of origin, which can lead to losses to follow-up and TB treatment discontinuation.<sup>26–28</sup>

Nevertheless, the most important data in our study were those related to the social discrimination affecting TB patients. These findings prompt reflection on the fact that, despite all the knowledge accumulated over the years, TB patients continue to experience perception of social rejection.<sup>16</sup> Factors detected in this study were patients not mentioning their diagnosis to cohabitants or in the workplace, not accepting supervised treatment for fear of rejection in their environment, losing their jobs or being at risk

**Table 3**

Comparison of threats-related variables between Spanish and foreign-born patients with tuberculosis. Mar Hospital, Barcelona, 2013–2016.

Variables	Categories	Spanish-born(N=65)N (%)	Foreign-born(N=107)N (%)	Total(N=172)N (%)	p-Value
Number of threats	Median (IQR)	1 (0–2)	3 (2–4)	2 (1–4)	<0.001 <sup>†</sup>
Threats	None	19 (29.2)	2 (1.9)	21 (12.2)	<0.001
	One or more	46 (70.8)	105 (98.1)	151 (87.8)	
Medication-related complications	Yes	30 (46.2)	44 (41.1)	74 (43.0)	0.518
	No	35 (53.8)	63 (58.9)	98 (57.0)	
Type of medication-related complications (N=74)	Side effects or intolerance	16 (53.3)	23 (52.3)	39 (52.7)	0.929
	Treatment prolongation	14 (46.7)	21 (47.7)	35 (47.3)	
Complication of comorbidities	Yes	20 (30.8)	21 (19.6)	41 (23.8)	0.096
	No	45 (69.2)	86 (80.4)	131 (76.2)	
Missing in some follow-up visit	Yes	11 (16.9)	48 (44.9)	59 (34.3)	<0.001
	No	54 (83.1)	59 (55.1)	113 (65.7)	
Travel	Yes	2 (3.1)	31 (29.0)	33 (19.2)	<0.001
	No	63 (96.9)	76 (71.0)	139 (80.8)	
Communication problems	Yes	1 (1.5)	43 (40.2)	44 (25.60)	<0.001
	No	64 (98.5)	64 (59.8)	128 (74.4)	
Change of address	Yes	6 (9.2)	19 (17.8)	25 (14.5)	0.124
	No	59 (90.8)	88 (82.2)	147 (85.5)	
Job loss	Yes	1 (1.5)	2 (1.9)	3 (1.7)	1*
	No	64 (98.5)	105 (98.1)	169 (98.3)	
Perception and fear of social rejection	Yes	15 (23.1)	14 (13.1)	29 (16.9)	0.090
	No	50 (76.9)	93 (86.9)	143 (83.1)	
Problems of unstable housing	Yes	1 (1.5)	14 (13.1)	15 (8.70)	0.009
	No	64 (98.5)	93 (86.9)	157 (91.3)	
Health card	Yes	65 (100)	95 (88.8)	160 (93.00)	0.004*
	No	0 (0.0)	12 (11.2)	12 (7.0)	

IQR: interquartile range.

<sup>†</sup> Median test (for two independent samples).

\* Fisher's exact test.

**Table 4**

Comparison of variables related to adherence strategies used for Spanish-born and foreign-born tuberculosis patients. Mar Hospital, Barcelona, 2013–2016.

Variables	Categories	Spanish-born(N=65)N (%)	Foreign-born(N=107)N (%)	Total(N=172)N (%)	p-Value
Contact tracing*	Conducted	40 (61.5)	75 (70.1)	115 (66.9)	0.248
	Refused	2 (3.1)	11 (10.3)	13 (7.6)	0.135
	Live alone	5 (7.7)	3 (2.8)	8 (4.7)	0.156
	Not come	18 (27.7)	18 (16.8)	36 (20.9)	0.089
DOT	Yes	25 (38.5)	57 (53.3)	82 (47.7)	0.059
	No	40 (61.5)	50 (46.7)	90 (52.3)	
Extra visits	Yes	18 (27.7)	23 (21.5)	41 (23.8)	0.355
	No	47 (72.3)	84 (78.5)	131 (76.2)	
Extra reports	Yes	17 (26.2)	68 (63.6)	85 (49.4)	<0.001
	No	48 (73.8)	39 (36.4)	87 (50.6)	
Cultural mediation	Yes	0 (0.0)	27 (25.2)	27 (15.7)	<0.001
	No	65 (100.0)	80 (74.8)	145 (84.3)	
CHW intervention	Yes	3 (4.6)	37 (34.6)	40 (23.3)	<0.001
	No	62 (95.4)	70 (65.4)	132 (76.7)	
Follow-up calls	Yes	33 (50.8)	79 (73.8)	112 (65.1)	0.002
	No	32 (49.2)	28 (26.2)	60 (34.9)	

DOT: directly observed treatment; CHW: Community health workers; TB: tuberculosis.

\* Contact tracing: global p-value = 0.056.

of having to change address because of their diagnosis. These factors directly impacted the therapeutic process and contact tracing. A study conducted in India, the country of origin of many of the patients in this study, supports this reflection and stresses that a substantial proportion of opinion leaders and social representatives show discriminatory behavior toward people who have had TB.<sup>29</sup> Another study from Colombia revealed that health professionals, despite having sufficient knowledge of the disease, hold mistaken beliefs leading to discrimination against specific social

groups.<sup>30</sup> Among countries with a low TB burden, studies have been performed in the USA, Canada, the United Kingdom, Europe and Australia that mention the association between TB, stigma and immigrant communities and demonstrate the interaction between social and cultural determinants and stigma.<sup>31</sup> Therefore, a negative social response to TB is universal. While global investigation is focused on treatment and diagnostic tools simplification, the available literature shows insufficient data on research, interventions and recommendations on this topic.<sup>32,33</sup>

Numerous strategies have been reported in the literature to enhance treatment adherence and contact tracing, including reminders and food vouchers, adherence agreements, intensive patient supervision and social support, the use of new technologies such as an ingestible sensor-based system, video-calls, video DOT etc., which seem to have some potential.<sup>34,35</sup> However, broad consensus in the literature is reserved for multi-pronged approaches known as “intervention packages”. This approach is based on patients’ needs and is effective in enhancing adherence.<sup>5,36–41</sup> The combined use of all the strategies employed in this study—follow-up calls and liaison between healthcare levels, medical and humanitarian reports, DOT, extra visits, cultural mediation and CHW—allowed completion of most anti-TB treatments and contact tracing. The work performed in a network consisting of healthcare and non-healthcare professionals was essential to carry out these activities. Among other elements, key factors configuring the strategy implemented by the Barcelona TB Program are TB units with nurse case managers, public health teams, DOT teams, CHW, primary care and methadone maintenance programs.<sup>7,42,43</sup> As in other countries such as the United Kingdom, the cornerstones of this strategy are flexible healthcare, multidisciplinary teams, and the assignment of a health professional as a key worker to each patient with TB.<sup>44</sup>

This study found that, compared with Spanish-born, foreign-born patients showed a higher number of threats and incidents during treatment. However, foreign-born required more interventions and finally had similar treatment evolution than Spanish-born patients. Therefore, we can assume that the greater number of interventions in the group with more incidents would be the cause of the similar final evolution.

One of the strengths of this study is that it provides an overall view of the context of patients treated in a referral hospital in Barcelona. The Spanish health system provides universal and for-free coverage. Moreover, the Barcelona TB Program has broad experience and there is clear coordination between the various stakeholders involved in the management and control of TB. The study designed a specific data collection form, favoring rigor in registering data and coherence of the information. In addition, various data sources were used, ensuring the veracity of the data. On the other hand, this study has the limitations characteristic of observational designs such as little control of confounding factors. Moreover, under-registering of the activities reported by the professionals involved in patient follow-up was possible. Another limitation was the small number of cases, which did not allow for more complex statistical analyzes.

## Conclusion

Identifying the context and incidents occurring during TB treatment allows the implementation of measures to enhance patients’ adherence. Moreover, coordinated interventions between professionals from different health fields allow to complete treatment: interventions aiming to reduce stigma, improve the administrative situation of the patients, and ensure adequate treatment during trips. The most effective strategy is combining a package of multidisciplinary interventions responding to the particular needs of each patient.

## Authors’ contributions

All authors were involved in the conception or design of the work; the acquisition, analysis and interpretation of data; the drafting of the work and revising it critically; the final approval; and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Funding

No additional funding was required.

## Ethics approval and consent to participate

The project was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Parc de Salut Mar (number 2014/5840/1).

## Acknowledgments

The authors would like to thank all the public health nurses, CHW and committed team of the Barcelona Public Health Agency, the TB Clinic (Serveis Clínics) staff, the social workers and the Mar Hospital team for their support and contributions to this study.

## References

- World Health Organization (WHO). Global TB report 2017 [Internet]. WHO Geneva, editor; 2017. Available from: <https://extranet.who.int/tme>.
- Rodés Monegal A, López Espinilla M, García Lebrón M. Informe anual 2016. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya [Internet]. 2018. Available from: [http://salutpublica.gencat.cat/web/contenut/minisite/aspcat/vigilancia\\_salut\\_publica/20180226.informe\\_anual\\_tuberculosis\\_2016.pdf](http://salutpublica.gencat.cat/web/contenut/minisite/aspcat/vigilancia_salut_publica/20180226.informe_anual_tuberculosis_2016.pdf) [cited 18.04.19].
- Orcau À, Caylà JA, Rius C. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2016. Serv d'Epidemiologia Agència Salut Pública Barcelona [Internet]. 2018. Available from: <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/10/ASPB.Tuberculosis-Barcelona-Informe-2016-1.pdf>
- Munro S, Lewin S, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMC Public Health*. 2007;7:1–16.
- World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. p. 199–229. Available from: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf?ua=1](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1) [Internet].
- Diez E, Claveria J, Serra T, Caylà JA, Jansà JM, Pedro R, et al. Evaluation of a social health intervention among homeless tuberculosis patients. *Tuber Lung Dis* [Internet]. 1996;77:420–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962847996901148> [cited 08.05.19].
- Ospina JE, Orcau A, Millet J-P, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health* [Internet]. 2012;12:158. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3312853&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract> [cited 18.12.14].
- Consorti Sanitari de Barcelona. Guia i proposta d'organització per a la prevenció i control de la tuberculosi a la Regió Sanitària Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Consorci Sanit Barcelona [Internet]; 2008. Available from: [https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/10/guiaorganitzacio\\_TB.pdf](https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/10/guiaorganitzacio_TB.pdf).
- Departament de Salut. Direcció General de Salut Pública. Definició de cas de les Malalties de Declaració Obligatòria. Barcelona Dir Gen Salut Pública [Internet]; 2006. Available from: <http://canalsalut.gencat.cat/web/contenut/80-Professionals/Vigilancia-epidemiologica/documents/arxiu/spdefimdo.pdf> [cited 08.05.19].
- Martí C, Casas E, Jorge Juan A, Martí J, Conde J, Figuerola G. Distribució territorial de la Renda Familiar per càpita a Barcelona. Barcelona Ajunt Barcelona [Internet]. 2007. Available from: <http://www.bcn.cat/publicacions/pdf/rfd.pdf>
- World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis guidelines. 4th edition Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833\\_eng.pdf;jsessionid=E9979DA618E9A71FF6C0E42AE5628257?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf;jsessionid=E9979DA618E9A71FF6C0E42AE5628257?sequence=1) [Internet].
- Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asoc Médica Mund [Internet]; 2013; Available from: <http://www.isciii.es/ISCI/ES/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>.
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Madrid: Noticias jurídicas BOE núm. 294; 2018. Available from: [http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Laboral/632849-lo-3-2018-de-5-dic-proteccion-de-datos-personales-y-garantia-de-los-derechos.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Laboral/632849-lo-3-2018-de-5-dic-proteccion-de-datos-personales-y-garantia-de-los-derechos.html) [cited 18.04.19].



14. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC [Internet]. Official Journal of the European Union, vol. L119; 2016. p. 1–88. Available from: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3e485e15-11bd-11e6-ba9a-01aa75ed71a1/language-en> [cited 18.04.19].
15. van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G, Sandgren A, Hauer B, Hayward A, et al. Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement. *Eurosurveillance* [Internet]. 2014;19. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20728%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=J&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014177145>
16. Salas Abarca P, Chamizo García H. Determinantes sociales de la adherencia al tratamiento de la tuberculosis: una discusión desde la perspectiva heurística del riesgo. *Rev Ciencias Adm y Financ la Segur Soc* [Internet]. 2002;10:67–78. Available from: <https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S1409-12592002000100006&lng=en> [cited 08.05.19].
17. Novoa A, Rodriguez-Sanz M, Sentis A, Espelt A, Orcau A, Garcia de Olalla P. La salut als districtes 2015: Ciutat Vella. Barcelona Agència Salut Pública Barcelona [Internet]. 2016. Available from: [http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/11/Salut\\_districtes\\_2015\\_Ciutat.Vella.pdf](http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/11/Salut_districtes_2015_Ciutat.Vella.pdf)
18. Public Health England. Tuberculosis in London annual review (2016 data). London: Public Heal England; 2017. p. 1–47. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/662597/Tuberculosis\\_in\\_London\\_annual\\_review\\_2016\\_data.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/662597/Tuberculosis_in_London_annual_review_2016_data.pdf) [Internet].
19. Sandgren A, van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G, Caylà JA, Haas WH, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Eurosurveillance*. 2014;19:1–8.
20. Navarro Quintero C, Rueda Rincón J, Mendoza Ojeda J. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes con TB. *Rev Cienc y Cuid*. 2013;10:19–27.
21. Culqui DR, Munayco ECV, Grijalva CG, Cayla JA, Horna-Campos O, Alva Ch K, et al. Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en Perú. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:150–5.
22. Antoine D, French CE, Jones J, Watson JM. Tuberculosis treatment outcome monitoring in England, Wales and Northern Ireland for cases reported in 2001. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:302–7.
23. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL, et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting. *JAMA*. 2007;297:380.
24. Iribarren S, Beck S, Pearce PF, Chirico C, Etchevarria M, Cardinale D, et al. TextTB: a mixed method pilot study evaluating acceptance, feasibility, and exploring initial efficacy of a text messaging intervention to support TB treatment adherence. *Tuberc Res Treat*. 2013;1–12.
25. Bukstein DA. Patient adherence and effective communication. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2016;117:613–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120616306202> [cited 08.05.19].
26. Sanz Barbero B, Blasco Hernández T, Galindo Carretero S. Abandono del tratamiento antituberculoso en la población inmigrante: la movilidad y la falta de apoyo familiar. *Gac Sanit*. 2009;23 Suppl. 1:80–5.
27. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:458–64.
28. Cummings KC, Mohle-Boetani J, Royce SE, Chin DP. Movement of tuberculosis patients and the failure to complete antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1249–52.
29. Wilson N, Chadha S, Sagili K, Satyanarayana S, Sharma G, Mohanty S. Knowledge, attitude and practice about Tuberculosis in India. A midline survey, 2013. *Int Union Against Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2013. Available from: <http://axshya-theunion.org/wp-content/uploads/2016/07/kap-midline-UNION.pdf>
30. Carvajal Barona R, Hoyos Hernández PA, Varela Arévalo MT, Angulo Valencia ES, Duarte Alarcón C, Estigma Y. Discriminación Ante La Tuberculosis Por Profesionales De La Salud De La Costa Pacífica Colombiana. Hacia la promoción la salud [Internet]. 2018;23:13–25. Available from: [http://200.21.104.25/promocionsalud/downloads/Revista23\(1\)-2.pdf](http://200.21.104.25/promocionsalud/downloads/Revista23(1)-2.pdf)
31. Craig GM, Daftary A, Engel N, O'Driscoll S, Ioannaki A. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;56:90–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.011>.
32. Macintyre K, Bakker ML, Bergson S, Bhavaraju R, Bond V, Chikovore J, et al. Defining the research agenda to measure and reduce tuberculosis stigmas. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21:87–96.
33. Daftary A, Frick M, Venkatesan N, Pai M. Fighting TB. stigma: we need to apply lessons learnt from HIV activism. *BMJ Glob Heal*. 2017;2:e000515.
34. CDC. Manejo de pacientes con tuberculosis y mejora de la adherencia al tratamiento. Módulos autoaprendizaje sobre Tuberc; 2014. p. 98.
35. Belknap R, Weis S, Brookens A, Au-Yeung KY, Moon G, DiCarlo L, et al. Feasibility of an ingestible sensor-based system for monitoring adherence to tuberculosis therapy. *PLoS One*. 2013;8:8–12.
36. Guerra Guerrero VT, Díaz Mujica AE, Vidal Albornoz K. La educación como estrategia para mejorar la adherencia de los pacientes en terapia dialítica Educación a. *Rev Cuba Enfermer*. 2010;26:52–62.
37. Puig Junoy J. Lecciones de la revisión de los experimentos para mejorar la adherencia. *Gestión Clínica y Sanit*. 2017;19:94–5.
38. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*. 2018;15:1–44.
39. World Health Organization (WHO). A patient-centred approach to TB care. Geneva: World Heal Organization; 2018. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/272467> [Internet].
40. Haynes R, McDonald H, Garg A, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
41. Jansen-Aaldring N, van de Berg S, van den Hof S. Patient support during treatment for active tuberculosis and for latent tuberculosis infection: policies and practices in European low-incidence countries. *J Adv Nurs*. 2018;74:2755–65.
42. Brugueras S, Orcau À, Millet J-P, Espinosa L, de Andrés A, Gorrindo P, et al. Tuberculosis clinical units improve contact tracing. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2016;20:1572–9. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.16.0147>
43. Guix-Comellas EM, Rozas-Quesada L, Velasco-Arnaiz E, Ferrés-Canals A, Estrada-Masllorens JM, Force-Sanmartín E, et al. Impact of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: a nonrandomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2018;74:1819–30.
44. Abubakar I, Anderson S, Hirani H, Kar-Purkayastha I, Thomas L, Weil L, et al. Collaborative tuberculosis strategy for England 2015–2020. *Public Heal Engl*. 2015.

## **ARTICLE 5**

### **Evidences supporting the inclusion of immigrants in the universal healthcare coverage**

Prats-Urbe A, Brugueras S, Comet D, Álamo-Junquera D, Ortega Gutiérrez L, Orcau A, Caylà JA, Millet JP. Evidences supporting the inclusion of immigrants in the universal healthcare coverage. *Eur J Public Health*. 2020 Aug 1;30(4):785-787.

- 17 Nordström A. *Glesbygdens Förutsättningar Att Uppmärksamma Barn i Riskmiljö. [Rural Conditions to Pay Attention to Children in a Risk Environment]*. Umeå: FoU Välfärd, Region Västerbotten, 2015.
- 18 FSUM (Föreningen för Sveriges ungdomsmottagningar). Ungdomars erfarenheter, uppfattningar och upplevelser av besök och kontakt med 33 ungdomsmottagningar "Ni är grymma". [Youths' perceptions and experiences of visits and contact with 33 youth clinics "Keep up the good work"]. FSUM, 2015.
- 19 World Health Organization. *Health in 2015: From MDGs, Millennium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals*. Geneva: World Health Organization, 2015.
- 20 Oliver A, Mossialos E. Equity of access to health care: outlining the foundations for action. *J Epidemiol Commun Health* 2004;58:655–8.
- 21 World Health Organization. *Report on the Health of Refugees and Migrants in the WHO European Region: No Public Health Without Refugee and Migrant Health*. Geneva: World Health Organization, 2018.
- 22 Malm D, Bishop L, Gustafsson P, et al. Validation of a questionnaire to measure youth-friendliness of Swedish youth clinics. *Scand J Public Health* 2017;45:366–72.
- 23 Baroudi M, Waenerlund A-K, San Sebastian M, Goicolea I. Assessing the dimensionality of YFHS-Swe: a questionnaire to assess youth-friendliness in differentiated health services. *Global Health Action* 2017;10:1380399.
- 24 Batbaatar E, Dorjdagva J, Luvsannyam A, et al. Determinants of patient satisfaction: a systematic review. *Perspect Public Health* 2017;137:89–101.
- 25 Norredam M, Nielsen SS, Krasnik A. Migrants' utilization of somatic healthcare services in Europe—a systematic review. *Eur J Public Health* 2010;20:555–63.
- 26 Uiters E, Devillé W, Foets M, et al. Differences between immigrant and non-immigrant groups in the use of primary medical care; a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2009;9:76.
- 27 Lagerlund M, Maxwell AE, Bastani R, et al. Sociodemographic predictors of non-attendance at invitational mammography screening—a population-based register study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002;13:73–82.
- 28 Tomkow LJ, Kang CP, Farrington RL, et al. Healthcare access for asylum seekers and refugees in England: a mixed methods study exploring service users' and health care professionals' awareness. *Eur J Public Health* 2019;
- 29 Sanci LA, Sawyer SM, Kang M, et al. Confidential health care for adolescents: reconciling clinical evidence with family values. *Med J Austr* 2005;183:410–4.
- 30 Booth ML, Bernard D, Quine S, et al. Access to health care among Australian adolescents young people's perspectives and their sociodemographic distribution. *J Adolesc Health* 2004;34:97–103.
- 31 Thrall JS, McCloskey L, Ettner SL, et al. Confidentiality and adolescents' use of providers for health information and for pelvic examinations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:885–92.
- 32 Mazur A, Brindis CD, Decker MJ. Assessing youth-friendly sexual and reproductive health services: a systematic review. *Bmc Health Serv Res* 2018;18:
- 33 Rudman A, El-Khouri B, Waldenström U. Evaluating multi-dimensional aspects of postnatal hospital care. *Midwifery* 2008;24:425–41.
- 34 Essén B, Bödker B, Sjöberg NO, et al. Are some perinatal deaths in immigrant groups linked to suboptimal perinatal care services? *BJOG* 2002;109:677–82.
- 35 Sallis JF, Prochaska JJ, Taylor WC. A review of correlates of physical activity of children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:963–75.
- 36 World Health Organization. *Health for the World's Adolescents: A Second Chance in the Second Decade: Summary*. Geneva: World Health Organization, 2014.
- 37 Akrami N, Ekehammar B, Araya T. Classical and modern racial prejudice: a study of attitudes toward immigrants in Sweden. *Eur J Soc Psychol* 2000;30:521–32.
- 38 Holm S, Liss P-E, Norheim OF. Access to health care in the Scandinavian countries: ethical aspects. *Health Care Anal* 1999;7:321–30.
- 39 Markkula N, Cabieses B, Lehti V, et al. Use of health services among international migrant children—a systematic review. *Global Health* 2018;14:52.

.....  
*The European Journal of Public Health*, Vol. 30, No. 4, 785–787

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of the European Public Health Association. All rights reserved.  
 doi:10.1093/eurpub/ckaa020 Advance Access published on 11 February 2020

.....

## Evidences supporting the inclusion of immigrants in the universal healthcare coverage

Albert Prats-Uribe<sup>1,2,3</sup>, Sílvia Brugueras<sup>1,4,5</sup>, Dolors Comet<sup>6</sup>, Dolores Álamo-Junquera<sup>1</sup>, LLuïsa Ortega Gutiérrez<sup>7</sup>, Àngels Orcau<sup>1,4</sup>, Joan A. Caylà<sup>8</sup>, Joan-Pau Millet<sup>1,4</sup>

1 Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona (ASPB), Barcelona, Spain

2 Preventive Medicine and Public Health Training Unit, PSMar-ASPB, Barcelona, Spain

3 Centre for Statistics in Medicine, Botnar Research Centre, NDORMS, University of Oxford, Oxford, UK

4 Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

5 Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

6 Departament de Salut, Subdirecció General d'Avaluacions Mèdiques, Direcció General d'ordenació i Regulació Sanitària del, Barcelona, Spain

7 Gerencia Territorial de la Catalunya Central, Institut Català Salut (ICS), Barcelona, Spain

8 Foundation of Tuberculosis Research Unit of Barcelona (fuitB), Barcelona, Spain

**Correspondence.** Sílvia Brugueras, Public Health Agency of Barcelona (ASPB), Epidemiology Service, Pl. Lesseps 1, 08023 Barcelona, Spain, Tel: +34 (0) 93 23 84545, e-mail: silviabruguerastorrella@gmail.com

In 2012, the Spanish government enforced a healthcare exclusion policy against undocumented immigrants. The newly elected government has recently derogated this policy. To analyze how this decree could have affected population health, we looked at primary health patients who would have been excluded and compared with a matched sample of non-excluded patients. Potentially excluded patients had decreased odds of: depression, chronic obstructive pulmonary disease, dyslipidaemia, heart failure and hypertension while diabetes mellitus rates were similar to non-excluded. Infectious diseases were more frequent in potentially excluded population (HIV, tuberculosis and syphilis). The exclusion of patients impedes the control of infectious diseases at a community level.

.....

## Introduction

In the middle of the Great Recession, the Spanish universal health-care system was converted, by the Royal Decree 16/2012<sup>1</sup> (RD) to a system that excluded undocumented migrants from free healthcare services. The government enforced this decree, not subjected to parliamentary approval, with the pretext of ending the overspending generated by migrants and health tourists. This law considered the exceptions of children, pregnant women, communicable diseases and acute life-threatening injuries. However, reports arose showing healthcare assistance was denied to non-residents in the previous exceptions. Discrimination, RD interpretation and red tape allegedly prevented the necessary health care.<sup>2–4</sup> This exclusion could have a detrimental effect, also, in fully covered population by contributing to spread infectious diseases like Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis or tuberculosis (TB) and increase costs by only treating acute consequences of cheap and easily treatable chronic diseases.<sup>4,5</sup> Recent research found an increase in mortality in population excluded from healthcare coverage.<sup>6</sup> In Catalonia, and other autonomous communities of Spain, this exclusion was not fully applied, as there was a special Catalan legislation to partially cover those excluded.<sup>7,8</sup>

The objective of this study was to assess if potentially excluded patients in Catalonia suffered more chronic or infectious diseases than those fully covered (Spanish born and documented immigrants).

## Methods

A retrospective population-based cohort study was performed following all undocumented migrants assigned to any primary health-care centre in Catalonia (population of 7.5 million inhabitants) at the end of December 2010, that would not have been covered if the RD was fully applied in Catalonia (from now on, potentially non-covered population). This cohort was matched 1:1 with the rest of the population (Spanish and documented foreign born) by age ( $\pm$  5 years), sex and socioeconomic status (MEDEA quintiles).<sup>9</sup> We used a research-quality set of anonymized longitudinal patient records from the Information System for the Development of

Research in Primary Care (SIDIAP), which contains data on approximately 6 million people (80% of the Catalan population, constituting 10.2% of Spain's population). The information recorded in this dataset includes demographic and lifestyle factors relevant to primary care settings and clinical diagnoses, outcomes and events, coded by International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10).

Ethics approval for observational research using SIDIAP data was obtained from our local ethics committee.

We compared chronic disease prevalence at 31 December 2010 [diabetes, hypertension, dyslipidaemia, heart failure, depression and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)], alcohol and tobacco use at baseline, and infectious disease (HIV, TB, gonorrhoea and syphilis) incidence during the follow-up period, January 2011 to December 2013.

We used a conditional logistic regression model for each chronic disease comparing the odds ratio (OR) and its 95% CIs of having the disease between covered and potentially non-covered population, conditioning on the matching pairs. We used a stratified Cox regression model for each infectious disease comparing the hazards of developing each infectious disease between potentially non-covered and covered population [hazard ratio (HR) and its CI].

## Results

A total of 116 870 individuals were included in the analyses, 58 435 in each coverage group. **Table 1** shows the number of cases and prevalence results for non-communicable disease and toxic habits, and number of cases and cumulative incidence for infectious diseases.

In relation to chronic diseases, among potentially non-covered population the highest prevalence was for hypertension, dyslipidaemia and diabetes. However, fully covered population presented an increased odd of depression, COPD, dyslipidaemia, heart failure and hypertension. Both covered and non-covered had similar odds of diabetes. In addition, there was an increased risk of alcohol abuse and smoking among those covered, but with an increased missing rate for these variables in potentially non-covered.

**Table 1** OR and HR of non-communicable diseases in covered and potentially non-covered population and of infectious diseases in potentially non-covered and covered population

	<i>n</i> (%) non-covered	OR covered vs. non-covered (95% CI)	<i>P</i> -value
<b>Chronic diseases</b>			
Diabetes	1095 (1.9)	1.03 (0.94–1.12)	0.56
Hypertension	2572 (4.4)	1.50 (1.42–1.60)	<0.01
Dyslipidaemia	2273 (3.9)	2.31 (2.18–2.44)	<0.01
Heart failure	68 (0.1)	1.51 (1.11–2.05)	<0.01
Depression	706 (1.2)	4.64 (4.26–5.06)	<0.01
COPD	114 (0.2)	3.56 (2.88–4.40)	<0.01
<b>Alcohol</b>			
Alcohol abuse	4120 (7.1)	1.66 (1.52–1.82)	<0.01
Missing	41 061 (70.3)	0.73 (0.71–0.75)	<0.01
<b>Tobacco</b>			
Tobacco use	5556 (9.5)	1.96 (1.85–2.07)	<0.01
Former tobacco use	1091 (1.9)	2.11 (1.91–2.32)	<0.01
Missing	37 157 (63.6)	0.41 (0.40–0.42)	<0.01
	<i>n</i> (%) non-covered	HR non-covered vs. covered (95% CI)	<i>P</i> -value
<b>Infectious disease</b>			
HIV	78 (0.1)	2.33 (1.07–5.09)	0.03
Tuberculosis	292 (0.5)	4.09 (2.59–6.45)	<0.01
Gonorrhoea	27 (0.05)	0.89 (0.52–1.53)	0.68
Syphilis	183 (0.3)	3.36 (2.2–5.12)	<0.01

Matched by sex, age and socioeconomic status. Catalonia, 2011–13.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; HIV, human immunodeficiency virus.



In relation to infectious diseases, TB, HIV and syphilis were the diseases more frequent in potentially non-covered population. These diseases had also increased risk of occurring in non-covered population. There were no differences in the case of gonorrhoea.

## Discussion

Potentially non-covered population suffer less non-communicable diseases but have a higher incidence of infectious diseases. We found a significant increase of TB, syphilis and HIV among non-covered population. This is consistent with the high prevalence of this disease in the origin countries of foreign born excluded population, and the migration process itself. This epidemiological situation explains the highest incidences observed in Barcelona of tuberculosis and syphilis among immigrants in comparison to Spanish born people.

The access to health care favours the control of diseases, but it is especially relevant for infectious diseases, at individual level as at community level. The benefits are clear as, usually, infectious diseases can be cheaply and easily treated. These infectious diseases can be spread if not diagnosed and treated promptly, with the added costs associated. This makes access to health care for non-covered migrants essential to their health and all the community. For this reason, the WHO End TB Strategy strongly recommends the implementation of the universal health coverage as a pillar to eliminate TB as a public health problem in few years.

A previous study found that the reduction of access to health care in Barcelona could affect to a great extent patients with infectious diseases.<sup>4</sup> Our results corroborate that, and show that the limitation of universal coverage and access to health care, that was launched by the Spanish Government after RD implementation could not be profitable nor for the patient nor for the community. Moreover, many immigrants have precarious conditions and, if they are not in the healthcare system, they will probably develop more health problems, will have poorer quality of life and shorter life expectancy.

Our results are in good agreement with Alamo-Junquera et al.,<sup>10</sup> where they showed that service use, chronic disease prevalence, and drug spending was considerably lower in the potentially excluded in a Catalanian region; and their infectious disease morbidity was higher. Also, fits well with results of Peralta-Gallego et al.<sup>7</sup> where incidence of infectious disease seems to increase after the implementation of this policy. This increase in infectious disease and decrease in health service access could be one of the contributing causes to the previously estimated excess mortality in undocumented migrant workers.<sup>6</sup>

We conducted a population-based study on the autonomous community of Catalonia including 3 years of data of all undocumented migrants that attended any primary healthcare centre. We were able to study vulnerable populations before they got excluded from health care, but the most vulnerable or recently arrived immigrants may not have been reaching the health system due to beliefs, lack of information or other access problems. Nonetheless, given the high number of patients included in the study and the relevance of the topic and the obtained results, we consider this to be a valid study of considerable scientific and community interest.

Proper evaluation on costs and public health impact is needed where healthcare exclusion policies have been enforced, to further inform policy makers globally about the risks of non-universal health care.

## Acknowledgements

The authors want to thank all the health professionals involved in registering data in computerized medical records.

## Funding

A.P.-U. was supported by the Medical Research Council [grant numbers MR/K501256/1 and MR/N013468/1] and Fundación Alfonso Martín Escudero. Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) Scholarship (2014) awarded by the IDIAP Jordi Gol Institute (grant number 2013/09).

**Conflicts of interest:** None declared.

## Key points

- The derogation of the Spanish healthcare exclusion policy favours a better control of infectious diseases and improves health system access and population's health.
- Infectious diseases, that can be cheaply and easily treated, were more frequent in potentially excluded population.
- Chronic disease was considerably lower in undocumented immigrants, suggesting lower service use and drug spending in this population.

## References

- 1 Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Available at: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf> (13 November 2014, date last accessed).
- 2 Red de Denuncia y Resistencia al RDL 16/2012 (REDER). Informe REDECinc R. mites per a cinc anys d'exclusió sanitària. 2017. Available at: <https://www.medicosdelmundo.org/actualidad-y-publicaciones/publicaciones/reder-cinc-mites-cinc-anys-dexclusio-sanitaria> (3 February 2020, date last accessed)
- 3 Pérez-Molina JA, Pulido F. ¿Cómo está afectando la aplicación del nuevo marco legal sanitario a la asistencia de los inmigrantes infectados por el VIH en situación irregular en España? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:437–45.
- 4 Castano J, Ospina JE, Caylà JA, Greer SL. Restricting access to health care to immigrants in Barcelona. *Int J Health Serv* 2016;46:241–61.
- 5 Legido-Quigley H, Otero L, la Parra D, et al. Will austerity cuts dismantle the Spanish healthcare system? *BMJ* 2013;346:f2363.
- 6 Mestres AJ, López G, Judit C, Castelló V. The deadly effects of losing health insurance. 2018. Available at: <https://www.upf.edu/documents/3329791/0/CRESWP201802104.pdf/5d15cc11-7ed5-bef6-e9e7-aa53a30005e9> (16 May 2019, date last accessed).
- 7 Peralta-Gallego L, Gené-Badia J, Gallo P. Effects of undocumented immigrants exclusion from health care coverage in Spain. *Health Policy (New York)* 2018;122:1155–60.
- 8 Cimas M, Gullon P, Aguilera E, et al. Healthcare coverage for undocumented migrants in Spain: regional differences after Royal Decree Law 16/2012. *Health Policy* 2016;120:384–95.
- 9 Gotsens M, Mari-Dell'Olmo M, Martínez-Beneito MÁ, et al. Socio-economic inequalities in mortality due to injuries in small areas of ten cities in Spain (MEDEA Project). *Accid Anal Prev* 2011;43:1802–10.
- 10 Álamo-Junquera D, Sala N, Millet J-P, et al. Población potencialmente excluida de cobertura sanitaria con el Real Decreto 16/2012 y sus repercusiones sanitarias: la experiencia desde la Cataluña Central. *Atención Primaria* 2015;47:32–7.

## **ARTICLE 6**

### **Characteristics of homeless tuberculosis patients in a city with a low tuberculosis incidence**

Brugueras S, Orcau A, Millet JP, Avellanes I, Masdeu E, Artigas A, Clos R, de Andrés A, Prieto R, Caylà JA, Rius C. Characteristics of homeless tuberculosis patients in a city with a low tuberculosis incidence. PloS One 2022 [under review].

# Characteristics of homeless tuberculosis patients in a city with a low tuberculosis incidence

## Characteristics of homeless tuberculosis patients in Barcelona

Sílvia Brugueras<sup>1,4\*</sup>, Àngels Orcau<sup>1,2,3</sup>, Joan Pau Millet<sup>1,2,3</sup>, Ingrid Avellanes<sup>1</sup>, Eva Masdeu<sup>1</sup>, Alba Artigas<sup>1</sup>, Roser Clos<sup>1</sup>, Anna de Andrés<sup>1</sup>, Raquel Prieto<sup>1</sup>, Joan Artur Caylà<sup>3</sup>, Cristina Rius<sup>1,2,4</sup>

1. Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), Barcelona, España
2. CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, España
3. Fundación de la Unidad de Investigación de Tuberculosis (FUITB), Barcelona, España
4. Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

\*Corresponding author: [silviabruguerastorrella@gmail.com](mailto:silviabruguerastorrella@gmail.com) (SB)

# Abstract

## Background

Tuberculosis (TB) disproportionately affects homeless people. Our objective was to describe the clinical-epidemiological characteristics of homeless patients with TB and their associated factors in a cosmopolitan European city.

## Methods

Population-based descriptive study among all TB cases reported to the Barcelona TB Prevention and Control Program between 1997 and 2017. Homeless patients were compared with the rest of TB patients in terms of sociodemographic, clinical, and epidemiological variables. Statistical analysis was based on logistic regression by calculating odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI).

## Results

We detected 8739 cases, and 7% (626) occurred in homeless people. On bivariate analysis, homeless patients were mostly men, aged 18-64 years, and there was a higher percentage of cases among foreign-born persons, tobacco users, alcohol users, people with a prison history, those with some drug resistance, and poor treatment adherence. Homeless people were also more likely to have pulmonary TB (PTB), abnormal chest radiograph, greater lethality and less contact tracing. On multivariate analysis, the following factors were associated: male sex (OR: 1.5; CI=1.2-1.9), birthplace outside Spain (OR: 2.7; CI=2.2-3.3), having a prison history (OR: 2.8; CI=2-3.9), tobacco use (OR: 1.5; CI=1.2-1.9), alcohol consumption (OR: 1.8; CI=1, 4-2.2), injecting drug use (OR: 2.1; CI=1.5-2.9), previous TB treatment (OR: 1.4; CI=1.1-1.8), having PTB (OR: 1.5; CI=1.1-2.1), abnormal chest-radiograph (OR: 1.9; CI=1.3-2.8), worse treatment outcomes (OR: 1.3 ; CI=1-1.6) and less contact tracing (OR: 3.4; CI=2.8-4.1).

## Conclusions

Homeless patients with TB have multiple risk factors, with advanced clinical forms and worse TB control indicators. There is a need to improve the primary prevention of homelessness and the social and clinical follow-up of homeless people.

## Introduction

Tuberculosis (TB) continues to be a global public health concern. According to the latest World Health Organization report, TB is a transmissible disease representing one of the main causes of poor health, one of the first 10 causes of death worldwide, and the main cause of death due to a single infectious agent (ahead of HIV/AIDS). The COVID-19 pandemic may increase mortality from TB by a further 400,000 deaths. Worldwide, an estimated 10 million (range, 8.9-11.0 million) persons were infected with TB in 2019. This infection is associated with poverty, marginalization and stigma and disproportionately affects the most vulnerable populations, including homeless people, who always have a much higher incidence than the rest of the population [1].

The last global survey conducted by the United Nations (UN) in 2005 estimated that 100 million persons worldwide were homeless [2]. More recent estimates in 2017 suggested that around 10 million persons are homeless, representing approximately 2% of the global population [3]. Other reports show that this phenomenon is increasing both in Europe [4] and in the United States [5]. Most homeless persons have highly complex problems and needs, as well as extremely poor health outcomes [6], and consequently the health of homeless individuals continues to require attention and future interventions. For example, a systematic review and meta-analysis of the prevalence data for 2012 found studies reporting that between 0.3% and 21.1% of homeless people had HIV, between 3.9% and 36.2% had hepatitis C infection, and between 0.2% and 7.7% had TB [7].

In the large cities of industrialized countries, homeless people are at greater risk of TB, have higher non-adherence rates and worse treatment outcomes (including mortality) than the general public. In many industrialized countries, TB rates can be up to 20 times higher among homeless people than among the general population [8]. Homeless people also have a higher prevalence of latent tuberculosis infection (LTI) [9].

Homeless people accumulate a series of conditions that increase the risk of TB, including substance abuse, HIV infection and staying in shelters, as well as poor diet. This combination of conditions favours the propagation of TB. Moreover, this collective often lack immediate access to the medical care needed for an early diagnosis of the disease [1,10].

A high percentage of homeless people diagnosed with TB or another transmissible infectious disease do not start, or do not complete, treatment [11-15]. Barriers include mobility among homeless people, leading to losses-to-follow-up; more urgent medical and social needs [11]; failure to attend follow-up [16]; stigma and discrimination; continuous alcohol and drug consumption and criminalization of these behaviors; lack of a stable dwelling [17]; prison stays; fear of invasive investigations such as liver biopsy; fear of the secondary effects of treatment; transport and location of treatment services; lack of flexible timetables for appointments; and difficulties in remembering appointments [18,19]. With the political emphasis on global TB elimination [20], it is essential to guarantee that strategies are implemented to overcome these challenges to treatment success in this collective.

The aim of this study was to identify the demographic, clinical and outcome characteristics of homeless patients with TB and their associated factors in Barcelona, a cosmopolitan European city in transition to a low incidence of TB [21].

## **Methods**

### **Study design and setting**

This was an observational, descriptive, cross-sectional, population-based study of TB cases notified to the Barcelona TB Prevention and Control Program between 1997 and 2017, with a mean incidence during the study period of 28 cases/100,000 inhabitants.

The program was created in 1987 and public health nurses play an essential role in the follow-up of people with TB and in contact tracing. From the outset, the program encouraged directly observed treatment (DOT) for homeless people with TB in the city center (the Ciutat Vella –old town-neighborhood) and community- or hospital-based DOT was progressively guaranteed for patients showing poor treatment adherence. To support public health nurses when attending patients from outside Spain, the program also includes community health workers, who act as cultural mediators and translators. The healthcare of patients with TB is centered in five Clinical TB Units, situated in the four large hospitals of Barcelona and in an outpatient unit specialized in TB, which perform the diagnosis, treatment

and follow-up of patients and contact tracing in close coordination with the public health unit of the city<sup>22-24</sup>.

### **Study population**

The study population consisted of patients in the city of Barcelona with a diagnosis of TB aged 18 years or older who started treatment after January 1, 1997. Case inclusion ended with those patients who started treatment on December 31, 2017.

### **Definitions**

A **TB case** was defined a patient meeting the following criteria: 1) presence of clinical or radiological signs and/or symptoms compatible with TB infection in any location, as long as there was no evidence of any other disease that could explain their presence; 2) prescription of standard anti-tubercular treatment, generally using three or more drugs. This definition included both confirmed and suspected cases [25,26].

A **cured patient** was defined as one whose sputum swab or culture was positive at the start of treatment but was negative in the last month of treatment and on at least one previous occasion. Patients not meeting these conditions but who completed treatment were classified as having “completed treatment”. These two categories were considered **successful treatment** [27].

**Homeless people** were defined as persons living on the street or in municipal social services establishments such as municipal centers or shelters (with no fixed address) and who were at risk of rough sleeping at any moment.

### **Ethical considerations**

This study is part of the epidemiological surveillance activities included in the Barcelona Tuberculosis Prevention and Control Programme. Data were collected retrospectively by the Public Health Epidemiological Surveillance to characterize the homeless population and implement specific actions on this vulnerable group. Data were collected for public health surveillance purposes following the Decree 203/2015 (updated on 205/2019) [28], therefore, as part of the Public Health Epidemiological Surveillance activities, this study did not require any consent or approval of any ethics committee. Data were aggregated and did not identify or contain personal information. The confidentiality of the data was guaranteed at all times, following the ethical

principles of the declaration of Helsinki [29], the Spanish law of Data Protection 3/2018 [30], and the General Data Protection Regulation (EU) [31].

### **Data analysis**

We analyzed the distribution of frequencies and calculated the median and interquartile range as measures of central tendency. Univariate analysis was performed of quantitative and qualitative data. Patients meeting the criteria of homelessness were compared with the remaining patients in the study period in terms of sociodemographic and clinical variables, drug resistance, and treatment outcomes. The statistical analysis was based on logistic regression with calculation of odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI).

## **Results**

Between 1997 and 2017, a total of 8739 TB cases were detected in the city of Barcelona, of which 7% (N= 626) were in homeless people. Of these, most were men (83%), aged from 18-40 years (49%) and smokers (63%). Nearly half (49%) had been born outside Spain, 41% abused alcohol, and 27% had HIV coinfection. Smear-positive pulmonary TB was found in 41% and cavitations on radiography in 24%. Of these, drug resistance was found in 8%. Treatment adherence was noted in 475 patients (78%). Lethality was 11%. A total of 41% of patient contacts could be screened. Table 1 shows a descriptive analysis of patients with TB older than 17 years in Barcelona city between 1997 and 2017.

Table 1 shows the distribution of homeless patients versus the remaining patients in each of the categories. Bivariate analysis showed statistically significant differences between cases of TB in homeless persons and in the remaining patients in some of the variables analyzed. Among homeless patients, there was a higher percentage of patients aged between 18 and 64 years, male patients, and those born outside Spain. There was also a significantly higher percentage of patients with prior prison sentences, smokers, persons with risky alcohol consumption, persons who injected drugs, persons with HIV coinfection, prior TB treatment, pulmonary TB and abnormal radiographs. Finally, among homeless persons, there was also a higher percentage of patients with an unsuccessful treatment outcome and those whose contacts were not traced (Table 1).



On multivariate analysis, the characteristics significantly associated with homeless persons were: male sex (OR:1.5; CI=1.2-1.9), place of birth outside Spain (OR:2.7; CI=2.2-3.3), prior prison stay (OR:2.8; CI=2-3.9), smoking (OR:1.5; CI=1.2-1.9), risky alcohol consumption (OR:1.8; CI=1.4-2.2), injecting drug use (OR:2.1; CI=1.5-2.9), prior TB treatment (OR:1.4; CI=1.1-1.8) and having pulmonary TB (OR:1.5; CI=1.1-2.1), with abnormal radiograph (OR:1.9; CI=1.3-2.8). Homeless persons also had worse treatment outcomes (OR:1.3; CI=1-1.6) and less contact tracing (OR:3.4; CI=2.8-4.1) (Table 1).

**Table 1. Comparative analysis of homeless patients with TB and the remaining patients with TB in Barcelona between 1997 and 2017 (N= 8739)**

	HOMELESS PATIENTS N=626		REMAINING PATIENTS N=8113		P-value	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
	N	%	N	%			
<b>AGE (years)</b>							
<b>18-40</b>	306	49.0	4097	50.6		1.7 (1.3-2.2)	
<b>41-64</b>	243	38.9	2310	28.5		2.4 (1.8-3.1)	
<b>65 and above</b>	75	12.0	1697	20.9	<0.001	1	
<b>SEX</b>							
<b>Male</b>	522	83.4	5095	62.8		3.0 (2.4-3.7)	1.5 (1.2-1.9)
<b>Female</b>	104	16.6	3018	37.2	<0.001	1	1
<b>COUNTRY OF BIRTH</b>							
<b>Spain</b>	319	51.0	5219	64.3		1	1
<b>Elsewhere</b>	307	49.0	2894	35.7	<0.001	1.7 (1.5-2.0)	2.7 (2.2-3.3)
<b>PRISON HISTORY</b>							
<b>Yes</b>	87	14.2	202	2.5		6.4 (4.9-8.3)	2.8 (2.0-3.9)
<b>No</b>	527	85.8	7794	97.5	<0.001	1	1
<b>SMOKER</b>							
<b>Yes</b>	397	63.4	3247	40.0		2.6 (2.2-3.1)	1.5 (1.2-1.9)
<b>No</b>	229	36.6	4866	60.0	<0.001	1	1

<b>ALCOHOL ABUSE</b>							
<b>Yes</b>	259	41.4	1503	18.5		3.1 (2.6-3.7)	1.8 (1.4-2.2)
<b>No</b>	367	58.6	6610	81.5	<0.001	1	1
<b>IDU</b>							
<b>Yes</b>	156	24.9	562	6.9		4.5 (3.6-5.4)	2.1 (1.5-2.9)
<b>No</b>	470	75.1	7551	93.1	<0.001	1	1
<b>HIV INFECTION</b>							
<b>Yes</b>	167	26.7	904	11.1		2.9 (2.4-3.5)	
<b>No</b>	459	73.3	7209	88.8	<0.001	1	
<b>DIABETES</b>							
<b>Yes</b>	28	4.5	503	6.2			
<b>No</b>	598	95.5	7610	93.8	0.081		
<b>PRIOR TREATMENT</b>							
<b>Yes</b>	95	15.2	678	8.4		2.0 (1.6-2.5)	1.4 (1.1-1.8)
<b>No</b>	531	84.8	7435	91.6	<0.001	1	1
<b>TB LOCALIZATION AND BC</b>							
<b>Pulmonary bc+</b>	253	40.6	2915	36.1		1.7 (1.4-2.2)	1.5 (1.1-2.1)
<b>Pulmonary bc-</b>	178	28.6	2123	26.3		1.7 (1.3-2.1)	1.5 (1.1-2.0)
<b>Lung culture -</b>	82	13.2	848	10.5		1.9 (1.4-2.6)	1.4 (1.0-2.0)
<b>Extrapulmonary</b>	110	17.7	2183	27.1	<0.001	1	1
<b>RADIOLOGY</b>							
<b>Normal</b>	73	11.7	1465	18.1		1	1
<b>Cavitated</b>	152	24.4	1813	22.4		1.7 (1.3-2.2)	1.9 (1.3-2.8)
<b>Non-cavitated</b>	394	63.1	4674	57.7		1.7 (1.3-2.2)	1.8 (1.3-2.5)
<b>Not performed</b>	5	0.8	149	1.8	<0.01	0.7 (0.3-1.7)	
<b>RESISTENCE</b>							
<b>Some resistance</b>	50	8.0	609	7.5			

<b>No resistance</b>	353	56.4	4513	55.6			
<b>Antibiogram not performed</b>	65	10.4	1028	12.7			
<b>Negative culture</b>	158	25.2	1962	24.2	0.401		
<b>TREATMENT SUCCESS</b>							
<b>Yes</b>	475	77.5	6945	86.3		1	1
<b>No</b>	138	22.5	1101	13.7	<0.001	1.8 (1.5-2.2)	1.3 (1.0-1.6)
<b>CT</b>							
<b>Yes</b>	254	40.6	5704	70.3		1	1
<b>No</b>	372	59.4	2409	29.7	<0.001	3.5 (2.9-4.1)	3.4 (2.8-4.1)

OR: Odds Ratio; IDU: Injecting drug use; BC: Bacilloscopy; CT: Contact tracing

## Discussion

Between 1997 and 2017, a total of 8739 TB cases were notified in the city of Barcelona, of which 7% occurred in homeless people. Due to their situation, these patients had several risk factors distinguishing them from other patients. These factors were male sex, birth place outside Spain, having a prison history, smoking, risky alcohol consumption, injecting drug use, prior anti-TB treatment and pulmonary TB with abnormal x-ray. This collective also had worse treatment outcomes and their contacts were less frequently screened.

Our results are in line with those observed in countries such as France, the United Kingdom, and Portugal. A study conducted in France reported that homeless patients with TB had a higher probability of being migrants, engaging in frequent alcohol and illicit drug consumption and of showing respiratory symptoms on admission. The authors suggest that this collective has specific demographic characteristics and infectious disease patterns compared with other patients and therefore require different management [32].

In a study performed in the United Kingdom to determine the association between social determinants of health and TB, the disease was associated with lower educational level, smoking, drug use (especially

injectable drugs), lack of a dwelling (homelessness) and area-level deprivation [33]. These findings support the need to integrate social and health services in at-risk collectives to improve TB control.

A study in Portugal showed how, although TB rates in the general population decreased between 2008 and 2014, those among homeless persons remained stable during the same period. The study also reported that the TB incidence rate among homeless people was associated with HIV coinfection and alcohol abuse [34].

The association between TB and lack of a dwelling has long been acknowledged and, as observed in Barcelona, studies in the United States, Portugal and London have shown a higher risk of TB and a lower rate of treatment success in this patient group [35-37]. The factors predictive of treatment failure among these patients were age, intravenous drug use, and HIV coinfection[36].

In London (United Kingdom), which has a general TB prevalence of 27/100,000, an extremely high prevalence of TB was observed in homeless people (788/100,000), persons with problem drug use (354/100 000) and prisoners (208/100 000). Homelessness was associated with infectious TB (OR 1.6,  $p=0.05$ ), multiple drug resistance (OR 2.1,  $p=0.03$ ), poor adherence (OR 2.5,  $p=0.001$ ), and losses to follow-up (OR 3.8,  $p=0.001$ ) [37]. In addition, a study conducted in Texas reported that the mortality rate due to TB was higher in homeless people than in other patients with the disease. This difference could be related to worse health status caused by factors such as poverty, comorbidities, and lack of access to medical care [38].

Approaching the social determinants of TB is essential to achieve its elimination, even in settings with a low incidence. The evidence supports the importance of screening at-risk collectives. This strategy has been implemented in several cities and urban areas in countries with a low incidence of TB, such as Denmark, for example, where a very high incidence of TB (2148/100,000) was found among socially marginalized collectives [39]. In Spain, screening is performed in homeless people attending community canteens.

Exposure to communicable diseases is especially high in homeless people due to close contact in large communities and variables in shelters and municipal social services establishments [40]. In addition to the close contact,

diagnosis at late disease stage has been described as an important risk factor for continuous transmission among homeless people [41]. A study performed in Poland found that the incidence rate of active TB in people with a positive interferon gamma release assay (IGRA) test was higher in homeless persons (30/1000 persons-year) than in the close contacts of index cases (18/1000 persons-year) [42].

A meta-analysis that included studies performed in the United States revealed that targeted testing of persons experiencing homelessness seemed to be effective in detecting latent TB infection and in connecting them to care [43]. Similarly, a systematic review identified effective interventions to detect and treat TB in at-risk populations. The analyses showed that TB detection through (mobile) chest radiography improved the detection and identification of TB, reduced diagnostic delay and was cost-effective among several hard-to-reach populations. Moreover, financial incentives improved the identification and treatment of TB among homeless people and those who used drugs. The review also highlighted the effectiveness of the use of education on the disease among persons experiencing homelessness, support during treatment, and the involvement of community health workers. Treatment adherence and outcomes were enhanced by improved case management, effective cooperation between services, and DOT [44]. Finally, another systematic review suggested that the most effective interventions for homeless and immigrant populations would be a combination of at least one financial incentive and better access to care [45].

One of the strengths of this work is that it is a population-based study including a large number of persons and data gathered from a TB prevention and control program in Barcelona from 1997 to 2017. This allowed us to obtain solid information from Barcelona, a European city with a low incidence of TB. The study is representative of the city of Barcelona and could be extrapolated to other large cities with similar characteristics.

In conclusion, screening and early diagnosis of TB in homeless people should be a public health priority in Barcelona. Despite the difficulties of the primary prevention of homelessness, preventive activities should target the risk factors described and social measures should be carried out to reduce the vulnerability of this collective.

## **Acknowledgments**

The authors would like to thank all the health care and administrative staff of the Epidemiology Service, Barcelona Public Health Agency (PHAB), community health workers from PHAB, Servicios Clínicos/DOT Services and all physicians and TB nurses from the Barcelona TB clinical Units. Without them, this work would not have been possible.

## References

1. WHO. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. UN News. Growing privatization of property among reasons driving homelessness, UN rights expert says. 2005. Available from: <https://news.un.org/en/story/2005/05/137592-growing-privatization-property-amongreasons-driving-homelessness-un-rights> [Accessed 28 Sept 2019].
3. Yale University. As Cities Grow, So Do the Numbers of Homeless. 2017. Available from: <https://yaleglobal.yale.edu/content/cities-grow-so-donumbers-homeless> [Accessed 28 Sept 2019].
4. Abbé Pierre Foundation and FEANTSA. Third Overview of Housing Exclusion in Europe. 2018. Available from: <https://www.feantsa.org/download/fullreport-en1029873431323901915.pdf> [Accessed Sept 2019].
5. National Alliance to End Homelessness. State of Homelessness. 2018. Available from: <https://endhomelessness.org/homelessness-in-america/homelessness-statistics/state-of-homelessness-report/> [Accessed 28 Sept 2019].
6. Kushel MB, Vittinghoff E, Haas JS. Factors associated with the health care utilization of homeless persons. JAMA. 2001;285(2):200–6. <https://doi.org/10.1001/jama.285.2.200>.
7. Beijer U, Wolf A, Fazel S. Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Diseases. 2012;12(11):859–70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70177-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70177-9).

8. Figueroa-Munoz JI, Ramon-Pardo P. Tuberculosis control in vulnerable groups. *Bulletin of the World Health Organization*. Volume 86, Number 9, September 2008, 657-736.
9. World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
10. CDC. TB and People Experiencing Homelessness. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/topic/populations/homelessness/default.htm>
11. Beiser ME, Smith K, Ingemi M, Mulligan E, Baggett TP. Hepatitis C treatment outcomes among homeless-experienced individuals at a community health centre in Boston. *Int J of Drug Policy*. 2019;72:129–37. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.03.017>.
12. Macbeth K, Davidson K, Anderson J. Treating hepatitis C in a dedicated GP practice for homeless patients: a multidisciplinary approach. *Gastrointestinal Nursing*. 2018;16(10). doi: <https://doi.org/10.12968/gasn.2018.16.Sup10.S29>.
13. Laurenti P, Bruno S, Quaranta G, et al. Tuberculosis in sheltered homeless population of rome: an integrated model of recruitment for risk management. *Scientific World J*. 2012;396302. <https://doi.org/10.1100/2012/396302>.
14. Milloy MJ, Kerr T, Bangsberg DR, et al. Homelessness as a structural barrier to effective antiretroviral therapy among HIV-seropositive illicit drug users in a canadian setting. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(1):60–7. <https://doi.org/10.1089/apc.2011.0169>.
15. Barocas JA, Beiser M, Casey León et al. Experience and outcomes of hepatitis C treatment in a cohort of homeless and marginally housed adults. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):880–2. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0358>.
16. Southern A, Premaratne N, English M, et al. Tuberculosis among homeless people in London: an effective model of screening and treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(11):1001–1008(8).
17. Harris M, Rhodes T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: a review mapping the role of social factors. *Harm Reduction J*. 2013;10(7). <https://doi.org/10.1186/1477-7517-10-7>.

18. Lambert JS, Murtagh R, Menezes D, et al. 'HepCheck Dublin': an intensified hepatitis C screening programme in a homeless population demonstrates the need for alternative models of care. *BMC Infect Dis.* 2019;19:128. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3748-2>.
19. Crowley D, Cullen W, Laird E, et al. Exploring patient characteristics and barriers to hepatitis c treatment in patients on opioid substitution treatment attending a community based fibro-scanning clinic. *J Transl Int Med.* 2017; 5(2):112–9. <https://doi.org/10.1515/jtim-2017-0017>.
20. World Health Organisation. The End TB Strategy. 2014. Available from: [https://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1) [Accessed 1 Oct 2019].
21. Agència de Salut Pública de Barcelona. La tuberculosi a Barcelona. Informe 2017. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi Servei d'Epidemiologia.
22. Diez E, Claveria J, Serra T, Caylà JA, Jansà JM, Pedro R, et al. Evaluation of a social health intervention among homeless tuberculosis patients. *Tuber Lung Dis* [Internet]. 1996;77:420–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962847996901148>
23. Ospina JE, Orcau A, Millet J-P, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health* [Internet]. 2012;12:158. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3312853&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract> [cited 18.12.14].
24. Consorci Sanitari de Barcelona. Guia i proposta d'organització per a la prevenció i control de la tuberculosi a la Regió Sanitària Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Consorci Sanit Barcelona [Internet]; 2008. Available from: [https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/10/guiaorganitzacio\\_TB.pdf](https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/10/guiaorganitzacio_TB.pdf).
25. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Definició de cas de les Malalties de Declaració Obligatoria. 11th ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya (2006). Available from: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1089/definicio\\_malalties\\_declaracio\\_obligatoria\\_2010.pdf?sequence=1](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1089/definicio_malalties_declaracio_obligatoria_2010.pdf?sequence=1)



26. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). Bol. Epidemiol Semanal. (2003) 11: 181–4.
27. World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines 4th edition. [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2003 [cited 2019 Apr 18]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833\\_eng.pdf;jsessionid=E9979DA618E9A71FF6C0E42AE5628257?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf;jsessionid=E9979DA618E9A71FF6C0E42AE5628257?sequence=1)
28. Catalunya. DECRET 203/2015, de 15 de setembre, pel qual es crea la Xarxa de Vigilància Epidemiològica i es regulen els sistemes de notificació de malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC Núm. 6958 - 17.9.2015). Available from: <https://portaldogc.gencat.cat/utillsEADOP/PDF/6958/1444533.pdf>
29. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asoc Médica Mund [Internet]; 2013; Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fdevaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>.
30. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Madrid: Noticias jurídicas BOE núm. 294; 2018. Available from: <http://noticias.juridicas.com/basedatos/Laboral/632849-lo-3-2018-de-5-dicproteccion-de-datos-personales-y-garantia-de-los-derechos.html>
31. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC [Internet]. Official Journal of the European Union, vol. L119; 2016. p. 1–88. Available from: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3e485e15-11bd-11e6-ba9a-01aa75ed71a1/language-en>
32. Ly TDA, Dao TL, Hoang VT, Braunstein D, Brouqui P, Lagier JC, Parola P, Gautret P. Pattern of infections in French and migrant homeless hospitalised at Marseille infectious disease units, France: A retrospective study, 2017-2018. Travel Med Infect Dis. 2020 Jul-Aug;36:101768. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101768. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32504668

33. Nguipdop-Djomo P, Rodrigues LC, Smith PG, Abubakar I, Mangtani P. Drug misuse, tobacco smoking, alcohol and other social determinants of tuberculosis in UK-born adults in England: a community-based case-control study. *Sci Rep*. 2020 Mar 27;10(1):5639. doi: 10.1038/s41598-020-62667-8.
34. Vieira AL, Oliveira O, Gomes M, Gaio R, Duarte R. Tuberculosis incidence rate among the homeless population: The impact of socio-demographic and health-related variables. *Pulmonology*. Sep-Oct 2018;24(5):309-311. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.05.001. Epub 2018 Jun 6.
35. Bamrah S, Yelk Woodruff RS, Powell K, Ghosh S, Kammerer JS, Haddad MB. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994–2010. *Int J Tuberc Lung Dis*, 17 (2013), pp. 1414-1419.
36. Dias M, Gaio R, Sousa P, et al. Tuberculosis among the homeless: should we change the strategy? *Int J Tuberc Lung Dis*, 21 (2017), pp. 327-332
37. Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*, 62 (2007), pp. 667-671
38. Agarwal S, Nguyen DT, Graviss EA. Homelessness and Mortality Among Persons With Tuberculosis in Texas, 2010–2017. *Public Health Rep*. Nov/Dec 2019;134(6):643-650. doi: 10.1177/0033354919874087. Epub 2019 Sep 20.
39. Staerke NB, Smidt-Hansen T, Oldenborg L, Jensen TT, Weinreich UM, Shakar S, Wejse C, Hilberg O, Fløe A. High yield of repeated testing for tuberculosis among high-risk citizens. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct 29:S1201-9712(20)32281-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.076. Online ahead of print.
40. Hwang SW, Kiss A, Ho MM, Leung CS, Gundlapalli AV. Infectious disease exposures and contact tracing in homeless shelters. *J Health Care Poor Underserved*. 2008; 19: 1163–1167. <https://doi.org/10.1353/hpu.0.0070> PMID: 19029743
41. Khan K, Rea E, McDermaid C, Stuart R, Chambers C, Wang J et al. Active tuberculosis among homeless persons, Toronto, Ontario, Canada, 1998–2007. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17: 357–365. <https://doi.org/10.3201/eid1703.100833> PMID: 21392424
42. Kruczak K, Duplaga M, Sanak M, Cmiel A, Mastalerz L, Sladek K et al. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis

infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland. *Scand J Infect Dis.* 2014; 46: 649–655. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.927955> PMID:25073535

43. Parriott A, Malekinejad M, Miller AP, Marks SM, Horvath H, Kahn JG. Care Cascade for targeted tuberculosis testing and linkage to Care in Homeless Populations in the United States: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2018 Apr 12;18(1):485. doi: 10.1186/s12889-018-5393-x.

44. Heuvelings CC, de Vries SG, Greve PF, Visser BJ, B elard S, Janssen S, Cremers AL, Spijker R, Shaw B, Hill RA, Zumla A, Sandgren A, van der Werf MJ, Grobusch MP. Effectiveness of interventions for diagnosis and treatment of tuberculosis in hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017 May;17(5):e144-e158.

45. Tankimovich M. Barriers to and interventions for improved tuberculosis detection and treatment among homeless and immigrant populations: a literature review. *Review J Community Health Nurs.* 2013;30(2):83-95. doi: 10.1080/07370016.2013.778723.

All authors contributed to the conceptualization and design of the study and to the project administration. IA, EM, AA, RC, AA and RP were in charge of the investigation collecting the data. SB, JM, AO, JAC and CR designed the methodology. SB, JM, AO worked in the formal analysis. SB, JM, AO, JAC and CR supervised the development of the Project. All authors validated and verified the results. SB and AO contributed to the visualization of the results. SB, JM, AO, JAC and CR worked in the writing and original draft preparation. All authors contributed to the critical review of the manuscript and to the final approval of the definitive version. All the authors declare that we all subscribe and that we agree with the content of the manuscript.

## 6. DISCUSIÓ

## **6. DISCUSSIÓ**

Els sis articles inclosos en aquesta tesi descriuen el comportament i l'evolució de la TB entre els anys 1997 i 2018 en diferents col·lectius vulnerables que tenen un major risc de TB.

Les poblacions d'estudi dels articles han estat les persones amb TB de Barcelona o de Catalunya, àrees que es troben en transició cap a la baixa incidència de TB. Per tant, quan trobem una baixa incidència de TB, aquesta tendeix a concentrar-se als col·lectius més vulnerables i amb un major risc de TB.

Aquesta tesi reafirma que col·lectius com els contactes de persones amb TB pulmonar infectats, les persones que ja han tingut episodis anteriors de TB, els infants menors de 2 anys, les persones immigrants i les persones sense llar, tenen un major risc de TB que la resta de la població, així com més probabilitat de tenir problemes d'adherència o complicacions durant el tractament.

### **6.1 LA TUBERCULOSI EN CONTACTES DE PERSONES AMB TUBERCULOSI PULMONAR (ARTICLE 1)**

Aquest estudi mostra que els contactes amb ITL que es van detectar mitjançant el seguiment de contactes de pacients amb TB pulmonar i bacil·loscòpia positiva tenen una alta incidència de TB durant el seguiment, cosa que els converteix en un grup d'alt risc. La incidència de TB entre els contactes amb ITL va ser de 290,1 casos per cada 100.000/persones-any, la qual és 17 vegades superior a la incidència global a Barcelona l'any 2016 (16,2 casos per cada 100.000/persones-any) (98).

El risc de desenvolupar TB després de dos i cinc anys de la infecció va ser del 0,7% i de l'1,8% respectivament. El grup de contactes amb un major risc de desenvolupar la malaltia van ser aquells contactes amb prescripció de tractament de la ITL però que no el van completar. Aquests tenien un risc de desenvolupar la TB 10 vegades més alt que aquells que completaven el tractament. El risc era del 5% als 2 anys i del 11,2% als 5 anys i, en canvi, en els contactes sense prescripció del tractament i en els que el van finalitzar, el risc estava al voltant de l'1%.

Aquests resultats son similars als d'altres estudis realitzats en àrees de baixa incidència de TB, on el risc de TB és més elevat que el calculat clàssicament i és molt més baix en aquells contactes infectats que finalitzen el tractament (50,51,99). El resultat que es diferencia d'altres estudis és que en aquest cas,

els contactes sense prescripció de TITL també tenien un risc més baix de TB. Tot i que el TITL es prescriu de forma general a tots els contactes amb ITL, hi ha alguns factors i condicions que fan que es consideri inapropiat.

Aquests resultats reafirmen que les persones que estan en contacte amb persones amb TB pulmonar tenen un major risc de desenvolupar TB i que, per tant, s'ha de prioritzar l'ECC per tal de trencar la cadena de transmissió (49). També confirmen l'eficàcia del tractament de la ITL per reduir el risc de TB, ja que el 90% dels casos de contactes que no van acabar el tractament i van desenvolupar TB s'haurien evitat si haguessin finalitzat el tractament.

Els factors de risc per a la TB entre els contactes amb ITL estudiats van ser no completar el tractament de la ITL (HR 9,4, IC: 2,9-30,8) i ser dona (HR 3,5, IC: 1,1-11-3). El fet de ser dona és un factor de risc que no s'ha descrit en altres estudis similars i que no considerem rellevant, ja que el nivell de significació està molt al límit. Alguns homes podrien haver desenvolupat TB després del final del període d'estudi, ja que van tenir un seguiment total més curt que les dones; de fet, un únic cas addicional de TB en homes hauria fet que la diferència de gènere no fos estadísticament significativa. El risc de no finalitzar el tractament de la ITL ha estat descrit en molts altres estudis realitzats en entorns similars (51,99–101). Aquests resultats reforcen la importància de prescriure, fer un bon seguiment i completar el tractament de la ITL per evitar nous casos de TB.

## **6.2 LA TUBERCULOSI RECURRENT (ARTICLE 2)**

Els resultats d'aquest estudi indiquen que la incidència de recurrències entre els pacients tractats a un centre de referència de TB va ser de 0,49 per 100 persones-any. Aquesta incidència de recurrència es entre 17 i 36 vegades major que la incidència de TB en la població general de Catalunya durant el mateix període de temps (102). Per tant, i com ja indica la literatura, observem que les persones que han tingut un episodi anterior de TB tenen un risc molt més elevat de tornar a desenvolupar la malaltia (58). Cal destacar que tot i tractar-se de població socialment vulnerable (persones ingressades a la clínica Serveis Clínics), la incidència de recurrència no és més elevada que la que s'ha trobat entre la població general tant de Barcelona com d'altres regions europees (62,69,103,104).

Un altre dels resultats destacats és que la probabilitat de recurrència augmenta amb els anys, observant una probabilitat de 0,63% a l'any de seguiment, de 1,35% als 2 anys i de 3,69% als 5 anys. Aquests resultats van en

la mateixa línia que altres estudis similars i remarquen la importància d'intensificar l'atenció a persones amb múltiples recurrències per entendre millor el fracàs de la immunitat protectora contra la TB (105).

Tot i que les recurrències poden ser degudes tant a reinfeccions com a reactivacions de la mateixa soca de MT que va causar el primer episodi, sabem que en les àrees de baixa incidència són més probables les reactivacions que les reinfeccions. De fet, les reinfeccions són més freqüents en aquells entorns on hi ha elevada prevalença de TB i per tant, més exposició al bacil (58,104,106–108). El tractament de la TB és clau per erradicar poblacions de bacils persistents i aconseguir una curació duradora (és a dir, per prevenir reactivacions). El risc de reactivació sorgeix quan hi ha una resposta bacteriològica subòptima al tractament del primer episodi; això pot ser degut a una càrrega bacteriològica elevada o a factors relacionats amb el tractament com ara règims inadequats, mala adherència o factors farmacocinètics/farmacodinàmics del fàrmac que afecten els nivells terapèutics dels fàrmacs en els pacients amb TB (109). Tot i així, la definició de recurrència utilitzada en aquest estudi exclou a aquells pacients que no van finalitzar el tractament o que van tenir un nou episodi de TB abans d'estar un any lliures de malaltia i, per tant, podria excloure casos de reactivacions si es donen durant el primer any després d'haver acabat el tractament o si es donen en persones que no han realitzat el tractament correctament (110,111).

Finalment, l'estudi conclou que els factors predictius de recurrència són tenir més de 34 anys i resistència a almenys un fàrmac antituberculós en el primer episodi de TB. Altres estudis conclouen que l'edat avançada és un factor de risc per les recurrències (62,67,105,109,112). L'associació entre edat i recurrència podria estar influenciada per factors immunològics com el deteriorament de la funcionalitat de les cèl·lules T CD4+ protectores, que poden contribuir a augmentar la susceptibilitat a la TB (105). En relació a les resistències al tractament contra la TB durant el primer episodi, també s'ha descrit com un factor de risc en altres estudis realitzats en diferents àrees del món (113–115). La mala adherència al tractament és un factor de risc ja descrit per a la recurrència de la TB, i la resistència als medicaments podria portar a una mala adherència i a un major risc de recurrència (66,69).

Tot i que no és significatiu, algunes variables mostren tendències tant en la densitat de incidència de recaigudes com en la probabilitat de recaure als 5 anys. S'observen valors més elevats en aquelles persones nascudes a Espanya, amb consum de risc de tabac i alcohol, amb TB extrapulmonar i amb episodis anteriors de TB. Alguns d'aquests resultats han estat descrits en altres estudis

(103,109,114–118). En relació als diferents factors relacionats amb les condicions socioeconòmiques, les conductes de risc i la clínica de la malaltia, sabem que tots ells poden afectar i comprometre al sistema immunitari de les persones i, per tant, afavorir tant la reactivació com una nova infecció de TB. A més, la TB s'ha associat sempre a la pobresa i a unes pitjors condicions de vida. Seguir investigant els factors de risc de recurrència de TB en diferents col·lectius permetrà la creació de noves estratègies per centrar l'atenció als col·lectius més vulnerables.

### **6.3 LA TUBERCULOSI EN INFANTS (ARTICLE 3)**

Aquest estudi ha permès descriure les formes clíniques de TB i la incidència i els factors de risc associats a complicacions a llarg termini en els pacients amb TB menors de 2 anys. S'ha portat a terme a Catalunya, una àrea de mitjana-baixa incidència de TB, on aquesta es concentra en els grups més vulnerables, entre ells, els infants menors de 2 anys. Aquests, a part de tenir un major risc de infecció i de progressió a malaltia activa, també tenen un risc més elevat de presentar formes més severes de la TB i complicacions derivades de la TB degut a la immaduresa del seu sistema immunitari.

Els resultats indiquen que, tot i que la TB pulmonar és la presentació més freqüent (75,4%), també trobem formes mixtes (18,7%) i extrapulmonars (6%) entre els pacients estudiats. Altres estudis han determinat que les formes pulmonars representen un 60-80% entre els casos de TB en infants i les extrapulmonars entre un 20 i un 30% (71).

Pel que fa a la simptomatologia, en els infants aquesta és molt variable i inespecífica. Aquells casos amb una TB no severa acostumen a tenir manifestacions clíniques més lleus i són més difícils de diagnosticar ja que els cultius només són positius en un 10-30% dels casos. En canvi, aquells pacients amb TB més severes tenen més simptomatologia, que és diferent en funció de la localització de la TB, i tenen més complicacions derivades de la malaltia. En aquests casos, s'obté un resultat positiu del cultiu en un 30-70% dels casos (71).

Els resultats d'aquest estudi indiquen que un 62,7% dels infants amb TB van presentar manifestacions clíniques, sent aquest percentatge un 55,4% en els casos amb TB pulmonar i 92,9% en els casos amb TB meníngia.

Els resultats també indiquen que es van produir complicacions en aproximadament un de cada 5 casos amb TB, i que aquestes complicacions van ser molt més freqüents en aquells casos amb TB meníngia (78,6%). Entre



els casos amb TB pulmonar la complicació més freqüent va ser el col·lapse lobar i entre els casos amb TB meníngia va ser el col·lapse lobar i el deteriorament mental o retard psicomotor. La TB meníngia és la forma més severa i potencialment mortal pels infants, de manera que cal invertir esforços en el seu diagnòstic precoç i inici del tractament per evitar complicacions irreversibles (119).

L'ECC prestant especial atenció als contactes menors de 2 anys és clau per a la detecció dels casos tant amb ITL com amb TB i evitar així el retard diagnòstic que pot portar al desenvolupament de formes més severes de la TB i a l'aparició de complicacions. De fet, els resultats de l'estudi indiquen que aquells pacients que tenien un cas convivent a casa amb TB activa (62%) van tenir un percentatge significativament més elevat de formes pulmonars, menys simptomatologia i menys complicacions. Relacionat amb la transmissió de la TB, observem que la major part dels casos (94,8%) són nascuts a Espanya, i només el 7,5% dels casos van viatjar a un altre país amb major incidència de TB. Aquests resultats reafirmen l'evidència de que la transmissió de la TB als infants es dona de forma majoritària a través de contactes convivents o freqüents, i que l'aparició de casos en infants és un indicador de la presència de TB a l'entorn (35,74).

Finalment, els resultats indiquen que tenir una TB extrapulmonar, mixta o meníngia i taquipnea al moment del diagnòstic són factors associats a desenvolupar complicacions derivades de la TB. Com ja hem mencionat, la literatura ja indica que les formes extrapulmonars de TB estan relacionades amb la presentació de més manifestacions clíniques i amb l'aparició de complicacions. Pel que fa a la taquipnea, es tracta d'una resposta de l'organisme a l'hipoxèmia causada per la malaltia, que pot servir com a senyal de l'aparició de possibles complicacions i que per tant, s'hauria de monitoritzar en pacients amb TB menors de 2 anys.

#### **6.4 LA TUBERCULOSI EN PERSONES IMMIGRANTS (ARTICLES 4 I 5)**

Les persones immigrants són un col·lectiu de risc per la TB per diversos motius. Tenen una major probabilitat d'infectar-se i desenvolupar la TB degut a les seves característiques de mobilitat, condicions de vida, i estat del sistema immunitari. La seva situació al nou país d'acollida els fa més susceptibles a tenir un major retard diagnòstic amb totes les implicacions que això representa en la pròpia malaltia i en la transmissió a la comunitat. I, a més, presenten una pitjor adherència al tractament i, com a conseqüència, pitjors resultats del tractament (32,77,83).

Els estudis 4 i 5 d'aquesta tesi aborden el comportament de la TB en aquest col·lectiu a dues àrees de mitjana-baixa incidència de TB (Barcelona i Catalunya), així com les estratègies per tal de millorar el maneig de la TB en aquest grup de risc.

El primer estudi s'ha realitzat a la UCTB de l'Hospital del Mar de Barcelona, el qual és l'hospital de referència per la població dels districtes de Ciutat Vella i Sant Martí. Aquests districtes compten amb un elevat percentatge de població immigrant (45 i 16,5% respectivament, durant el període d'estudi), així com de població socialment vulnerable que acumula diversos factors de risc (120). Al districte de Ciutat Vella és on hi viu un major nombre de població socialment desafavorida i hi trobem incidències de TB 3 vegades més elevades que a la ciutat de Barcelona. Pel que fa a la UCTB, el 62,2% dels casos atesos amb TB durant el període d'estudi eren nascuts fora d'Espanya. Aquests presentaven més factors de risc que els pacients amb TB nascuts a Espanya: tenien un nivell de renda més baix i un percentatge més elevat d'atur. Tal i com indica la literatura, els col·lectius més vulnerables acostumen a tenir més problemes d'adherència al tractament i per tant, requereixen més atenció i actuacions enfocades a la millora d'aquesta adherència (77). Prèviament, un altre estudi va demostrar que el col·lectiu de persones immigrants de Barcelona tenen una pitjor adherència al tractament que la resta de la població (97). Per millorar aquesta situació, s'han d'adaptar les estratègies i actuacions a les necessitats de cada individu tenint en compte factors com les seves creences sobre la malaltia i el tractament, la facilitat d'accés al sistema sanitari, els recursos disponibles i altres factors personals, socials i culturals que afecten directament a l'adherència al tractament. A més, la durada del tractament antituberculós pot dificultar la continuïtat del tractament i el seguiment d'aquests pacients (121).

La UCTB porta a terme diverses accions per millorar l'adherència i els resultats del tractament de les persones amb TB. Aquest estudi descriu tant les amenaces que apareixen i que poden ser una barrera per a la finalització del tractament, com les estratègies utilitzades per fer-hi front.

Entre les amenaces detectades hi ha aquelles relacionades amb la medicació com efectes secundaris, intolerància o prolongació del tractament. Una altra amenaça és no assistir a les visites de seguiment, la qual és més freqüent entre els pacients immigrants que entre els nascuts a Espanya, i podria ser degut a una menor percepció del risc i a temes derivats de les condicions laborals (122,123). També són més freqüents els abandonaments del tractament degut a viatges, sobretot als seus països d'origen (124). Una altra amenaça

que es troba la població immigrant són els problemes de comunicació, els quals porten a no comprendre la informació rebuda relacionada amb la malaltia i el tractament i, per tant, a una administració incorrecta d'aquest (125). Aquest col·lectiu també es veu més afectat per problemes d'habitatge inestable, que poden portar a una major mobilitat i més dificultats per accedir al centre sanitari. Finalment també hi ha un major percentatge de persones immigrants que no tenen targeta sanitària i, tot i que a Catalunya aquestes persones són ateses pel sistema sanitari, la falta de coneixement del funcionament de la sanitat catalana pot portar a problemes en el seguiment del tractament (82,126). Totes aquestes amenaces mencionades, a més de dificultar l'adherència al tractament tenen un impacte en la salut mental i el benestar de les persones immigrants (127). Finalment, una amenaça detectada en el conjunt dels pacients amb TB atesos és la percepció i la por del rebuig social. Els pacients amb TB es senten discriminats o tenen por de ser estigmatitzats pel seu entorn i això afecta directament al seguiment de la malaltia i a l'adherència al tractament (82,123,128).

Per fer front a totes les amenaces mencionades, la UCTB porta a terme diferents accions que faciliten el compliment del tractament i el seguiment adequat dels pacients amb TB. Entre aquestes trobem l'administració de TDO, el qual permet fer un seguiment diari de l'administració del tractament sense haver d'anar al centre sanitari; la realització de vistes extres en cas que sigui necessari; els informes mèdics o socials extres; la utilització de mediadors culturals o d'agents comunitaris de salut; i les trucades de seguiment. Moltes d'aquestes estratègies ja han estat descrites en la literatura com a accions efectives per millorar l'adherència al tractament (129). Tot i així la clau per la millora del seguiment i de l'adherència al tractament són les intervencions combinades que inclouen diverses actuacions multisectorials i multidisciplinars coordinades entre elles (130). De fet, la combinació de les diferents estratègies utilitzades a les UCTB, les quals han integrat diferents àmbits i professionals, han permès la finalització del tractament de la gran majoria dels pacients.

A més de tenir en compte les estratègies destinades a millorar el tractament, cal assegurar que totes les persones tenen accés al sistema de salut pública. L'any 2012, des d'Espanya es va aplicar un Reial Decret que exclouïa a les persones immigrants indocumentades de l'assistència sanitària gratuïta. Per sort, a Catalunya, aquest Decret no es va aplicar ja que la legislació catalana permetia cobrir l'assistència d'aquest col·lectiu. L'article 5 mostra com hauria afectat a la salut de la població si aquestes persones s'haguessin exclòs de la cobertura sanitària pública. L'estudi determina que el grup de persones no

excloses presentava un major percentatge de casos amb hipertensió, dislipèmia, insuficiència cardíaca, depressió i malaltia pulmonar obstructiva crònica. Per contra, malalties infeccioses com la TB, el VIH i la sífilis eren més freqüents en les persones potencialment excloses. Aquests resultats coincideixen amb les majors incidències de TB en les persones immigrants i demostren que no atendre a aquest col·lectiu pot portar a un increment de la incidència de la TB i d'altres malalties infeccioses i a un augment de la transmissió a la resta de la població (82). Les malalties infeccioses són prevenibles i fàcilment tractables, per tant, l'atenció al col·lectiu de persones immigrants pot reduir la incidència de TB a la comunitat.

A través d'aquests dos estudis s'ha corroborat la necessitat de la cobertura sanitària universal per a tota la població i de polítiques que garanteixin una seguretat social adequada, un habitatge digne i un accés equitatiu a l'educació i al mercat laboral. A més, des de l'atenció sanitària s'han d'abordar els diferents determinants i factors que poden afectar l'accés i el seguiment dels pacients immigrants amb TB. D'aquesta manera es reduiria el risc tant de transmissió com d'activació de la TB (82,127).

## **6.5 LA TUBERCULOSI EN PERSONES SENSE LLAR (ARTICLE 6)**

Un altre col·lectiu vulnerable i amb elevat risc de TB són les persones sense llar. Aquestes acumulen una sèrie de condicions que augmenten el risc de TB com el consum de risc de drogues, viure al carrer o en refugis o equipaments per a persones sense llar on hi ha molta gent i mala ventilació, la mala alimentació i estat nutricional, l'estat del sistema immunitari i les comorbiditats (33,87,88).

A l'article 6 s'ha estudiat el comportament de la TB en els pacients sense llar de Barcelona des de l'any 1997 fins al 2017. S'ha vist que els pacients sense llar amb TB acostumen a ser homes d'entre 18 i 64 anys. Comparat amb la resta de la població amb TB, entre els pacients sense llar hi ha un percentatge significativament major de persones nascudes fora d'Espanya, fumadores, amb un consum de risc d'alcohol i drogues injectables i amb antecedents de presó. També hi ha més casos que havien tingut episodis de TB anteriors, un major percentatge de casos amb TB pulmonar i amb radiografia de tòrax anormal i, finalment, les persones sense llar presenten pitjors resultats del tractament i menys estudis de contactes realitzats. Aquests resultats reafirmen la presència de múltiples factors de risc entre aquest col·lectiu que deriven en pitjors resultats en el tractament.

Altres estudis que han descrit els factors de risc entre les persones sense llar amb TB coincideixen amb els descrits a l'article 6. Una revisió sistemàtica va concloure que els més comuns són el consum de risc de drogues i la coinfecció pel VIH, tot i que va descriure també tots els que s'han detectat en aquest estudi. També s'ha observat que les persones sense llar tenen formes més avançades de la malaltia, problemes d'adherència i pitjors resultats del tractament de la TB (89,131,132).

Les persones sense llar són molt vulnerables, tant degut a les característiques individuals vinculades al seu estat immunitari i a les condicions de vida, com socialment degut a l'estigma i la relació que tenen amb la resta de la societat. Aquesta vulnerabilitat dificulta la recerca d'atenció sanitària i per tant, el diagnòstic i tractament de la malaltia. Les barreres d'accés al sistema sanitari quan ho necessiten, porten a un retard diagnòstic, a un pitjor estat de la malaltia i a dificultats en el seguiment i en l'adherència del tractament (87–89,131). A més, aquest col·lectiu presenta dificultats afegides per a fer un bon seguiment com la manca d'habitatge fix i la mobilitat, la falta de suport social, l'estigma i discriminació per part de la societat, la presència d'altres comorbiditats, el consum d'alcohol i drogues o la falta d'informació sobre la malaltia. Tot això porta a una mala adherència al tractament i a pitjors resultats del tractament (89–91). Per part del sistema sanitari, és necessari adaptar les actuacions i les estratègies de maneig de la TB a les característiques d'aquest grup de població per tal d'evitar la manca d'informació, les dificultats d'accés i el fracàs terapèutic.

Una de les estratègies per reduir la incidència de TB en aquest col·lectiu és la realització de cribatges per tal de detectar aquelles persones amb ITL o amb TB. Diversos estudis mostren l'efectivitat d'aquestes accions per detectar i tractar els casos i reduir el retard diagnòstic (133,134). Tot i que un diagnòstic precoç i un tractament eficaç segueixen sent l'estratègia fonamental, complementar aquest enfocament amb mesures preventives dirigides als determinants socials i als factors de risc biològics i clínics, com els destacats en aquest estudi, pot ser útil per aconseguir l'objectiu d'eliminació de la TB a les àrees de baixa càrrega.

La situació de vulnerabilitat i de poca integració a la societat de les persones sense llar, les obliga a seguir vivint en situacions precàries, amb barreres d'accés a l'educació, el treball i l'atenció i els serveis de salut, entre d'altres. A més, la seva invisibilitat i sensació d'improductivitat els pot portar al consum de drogues, a la prostitució o al robatori (131). Per poder evitar l'acumulació de factors de risc en aquest col·lectiu i trencar la roda d'esdeveniments en la que es troben cal invertir en recursos en salut i en polítiques socials enfocades a millorar l'atenció i les condicions de vida de les persones sense llar.

## 6.6 DISCUSSIÓ GLOBAL

De manera global, aquesta tesi pretén descriure i estudiar aquelles poblacions i col·lectius més vulnerables, ja que són aquells que presenten un major risc de patir la malaltia, tenen més dificultat en el seguiment del tractament i en moltes ocasions, en la realització de l'ECC.

Hem pogut identificar que hi ha determinats grups que mereixen una especial atenció tant per part del sistema sanitari i de les polítiques de salut, com per part de les polítiques socials tant de Catalunya com de la ciutat de Barcelona. Més concretament, en aquesta tesi ens hem centrat en els següents grups de risc: contactes de persones amb TBP, persones amb episodis de TB anteriors (recurrències), infants menors de 2 anys, persones immigrants i persones sense llar.

Els resultats obtinguts determinen que els diferents col·lectius estudiats presenten diversos factors de risc que els fa més susceptibles a la TB.

La vulnerabilitat d'aquests col·lectius està reforçada per les barreres que existeixen per diagnosticar i tractar la TB. En els estudis de la tesi hem vist com els diferents col·lectius presenten factors de risc que dificulten l'accés al sistema sanitari com poden ser el consum de risc d'alcohol i drogues, viure al carrer, tenir una feina precària, tenir problemes de comunicació degut a la procedència, o l'estigma entre altres. Una revisió sistemàtica va concloure que algunes de les barreres que es troben les poblacions vulnerables són la baixa percepció de risc i de susceptibilitat, el qual porta a aquestes persones a no buscar atenció sanitària si presenten símptomes. També hi molta evidència de l'impacte que té l'estigmatització de la malaltia a l'hora d'accedir al sistema sanitari, sobretot en les persones immigrants i en les persones sense llar. Una altra barrera és la pròpia organització i gestió del sistema sanitari i l'atenció a aquests col·lectius (123).

L'estratègia d'eliminació de la TB de l'OMS busca que totes les persones amb TB tinguin accés equitatiu a un diagnòstic, tractament, atenció i prevenció d'alta qualitat. Es basa en 3 pilars fonamentals: Atenció i prevenció de la TB integrades i centrades en el pacient; Polítiques innovadores i valentes i sistemes de suport; Intensificació de la recerca i innovació. Observant els resultats obtinguts als diferents articles d'aquesta tesi, tot i que garantir un diagnòstic precoç, un tractament adequat, i el cribratge de contactes i grups de risc és essencial, tant a Barcelona com a Catalunya s'hauria de reforçar el segon pilar de l'estratègia d'eliminació de la TB de l'OMS. Aquest inclou

compromís polític per tenir els recursos necessaris i adequats per la prevenció i atenció de la TB; Implicació de la comunitat, organitzacions de la societat civil i tots els proveïdors d'atenció públics i privats; Protecció social, mitigació de la pobresa i accions sobre altres determinants de la TB; i Cobertura sanitària universal (92). Més concretament, i tenint en compte el document marc enfocat als països de baixa incidència per aconseguir l'eliminació de la TB el 2050, entre les accions prioritàries a portar a terme en aquests països en trobem 3 que encaixen amb els resultats de la tesi. Per una banda, atendre als col·lectius més vulnerables i de difícil accés, com podrien ser totes les poblacions estudiades als diferents articles presentats. Una altra acció clau és atendre les necessitats especials de les persones immigrants i els problemes transfronterers, ja que, com hem vist, aquest col·lectiu és especialment vulnerable i de risc per la TB. I, finalment, realitzar la detecció de la TB activa i de la ITL en contactes de TB i grups d'alt risc seleccionats, i oferir un tractament adequat (93,135). El document remarca la necessitat d'adaptar les estratègies a la situació i context de cada país o territori. Cal tenir en compte que l'epidemiologia de la TB a la majoria de països de baixa incidència es caracteritza per: una baixa taxa de transmissió a la població general; brots ocasionals; gran part dels casos de TB a causa de la progressió de la ITL; una elevada càrrega de TB en determinats grups d'alt risc; una contribució important de la migració transfronterera; i canvis en la distribució per edats, amb més casos entre la gent gran, almenys en la població no nascuda a l'estranger.

Aquesta tesi ha permès estudiar la TB en diferents grups de risc a Catalunya i a la ciutat de Barcelona i determinar els factors de risc de desenvolupar la malaltia, de presentar complicacions o de presentar problemes d'adherència al tractament. El coneixement de la TB en els col·lectius estudiats permet establir prioritats a l'hora de plantejar noves intervencions per reduir i, fins i tot, eliminar la TB. Un focus d'actuació molt important per reduir la vulnerabilitat de les persones és abordar els determinants socials de la TB i, una de les accions per fer-ho és incloure i tenir en compte la salut a totes les polítiques.

No només l'OMS remarca la necessitat de prestar atenció als col·lectius vulnerables. L'ECDC també ho considera una prioritat i destaca alguns principis a seguir en relació a les poblacions vulnerables i que tenen un impacte directe en la TB. Un d'ells és reduir la pobresa i l'exclusió social. Com ja hem mencionat anteriorment, la pobresa i la TB estan íntimament lligades, per tant, millorar les condicions de vida i lluitar contra l'exclusió social, porta a una reducció de la TB en la població. Un altre principi és l'accés equitatiu als serveis sanitaris i

socials, el qual permet la detecció precoç de la TB i l'administració i finalització del tractament. L'enfocament centrat en el pacient i basat en el respecte també és un element clau. També ho són arribar més enllà del sector sanitari abordant els determinants socials de la TB i la integració de serveis i de personal de diferents àmbits per atendre a les persones més vulnerables i totes les problemàtiques i factors de risc que els afecten a més de la TB. Altres principis mencionats són la sensibilitat de gènere i cultural, els quals han de portar a una comunicació efectiva i de confiança amb el pacient. La no estigmatització i el respecte són claus perquè el col·lectiu de població vulnerable accedeixi al sistema sanitari i, finalment, l'apoderament i participació de les persones vulnerables en la planificació i execució de noves intervencions és de gran valor i utilitat (38). També és rellevant la conscienciació de la població i la informació adequada, així com el reconeixement de les diferents percepcions per reduir el retard en la recerca d'atenció sanitària (123).

A nivell de Catalunya i Barcelona existeix un sistema sanitari format per diferents centres amb unitats dedicades a la TB repartits pel territori i professionals de diferents àmbits que es coordinen entre ells i treballen conjuntament per fer front a la TB (136). Aquesta manera de treballar multidisciplinar i en xarxa permet assolir molts dels reptes plantejats en aquesta tesi per tal d'atendre i fer un correcte seguiment dels col·lectius vulnerables amb TB. L'existència de TDO a gran part del territori permet arribar a aquelles persones amb problemes d'adherència al tractament per diferents motius. Per altra banda, els agents comunitaris de salut faciliten la relació entre aquells pacients que presenten barreres culturals o de llengua i el sistema sanitari, afavorint així la correcta administració del tractament. Les infermeres de salut pública són un element clau per a totes les activitats de vigilància epidemiològica de la malaltia així com pel seguiment dels casos amb TB i per la realització dels ECC. Finalment, els cribratges en poblacions vulnerables són una estratègia que serveix per a detectar i tractar la TB en aquests col·lectius. De totes maneres, encara hi ha territoris de Catalunya on no s'han incorporat alguns d'aquests elements i on s'ha de treballar per crear circuits i coordinació entre els diferents professionals implicats en la gestió de la TB.

La pandèmia de la COVID-19 ha tingut un gran impacte en la gestió de la TB al territori ja que s'han hagut de redistribuir els recursos de molts centres i serveis de salut per atendre els casos amb COVID-19. Això ha suposat canvis organitzatius i operatius, fins i tot l'aturada del funcionament dels serveis de diagnòstic, tractament i seguiment de pacients amb TB (23). Aquesta situació



ha portat a una reducció en les activitats preventives i en l'atenció a les poblacions vulnerables. En aquest sentit, cal reconduir la situació per tornar a prioritzar les activitats de prevenció i control de la TB, enfortir el treball coordinat de la xarxa de vigilància epidemiològica i de tota la xarxa assistencial i treballar en la reducció de les desigualtats per fer front a aquesta malaltia. Els punts clau per aconseguir una reducció de la TB tant a nivell de la població general com en les poblacions més vulnerables són el diagnòstic i tractament precoç de la TB activa, els cribratges en poblacions vulnerables i de major incidència i la detecció i tractament de la ITL, així com l'abordatge dels determinants socials de la TB.

## **6.7 LIMITACIONS I FORTALESES**

Els estudis que conformen aquesta tesi presenten diverses limitacions que, degut a les diferències en la metodologia utilitzada en cada un d'ells, no són les mateixes ni estan presents en tots els estudis.

Per una banda existeix una limitació en l'accés a la informació ja que en molts casos no s'ha pogut obtenir informació relacionada amb alguns dels factors de risc associats a la TB que hauria sigut interessant incloure en els estudis. En l'article 1, per exemple, algunes de les variables incloses en l'estudi no es troben als registres habituals i no es recullen de manera sistemàtica a l'ECC (alcohol, tabac) i altres variables no s'han pogut incloure perquè no s'han pogut obtenir de cap font fiable. En tots els articles presentats hi pot haver valors perduts (*missings*) en algunes de les variables recollides i analitzades o informació no recollida.

Una altra limitació ha estat la mida de les poblacions estudiades, ja que en algun dels estudis pot no haver estat suficientment elevada com per extreure conclusions més robustes. En l'article 1, per exemple, la mida de la població estudiada no ha permès estratificar per edats els models de regressió. De la mateixa manera, en l'article 4, el nombre reduït de casos no ha permès anàlisis estadístics més complexos.

En els estudis realitzats, podria existir un biaix de selecció, ja que només s'han pogut incloure als estudis aquelles persones que accedien al sistema sanitari i que seguien vinculades durant el tractament. Pel que fa a l'article 1, a l'hora de registrar els contactes, només tenim informació dels contactes d'aquells casos als quals se'ls hi va fer l'ECC. Faltarien els contactes infectats dels casos als quals no se'ls va realitzar ECC. Pel que fa a l'estudi de recurrències (article 2), només hem pogut incloure a l'estudi i fer un seguiment d'aquells casos que

tenien targeta sanitària, per tant hi podria haver un biaix de selecció. Aquest l'hem intentat explicar a través de la descripció de les característiques i comparació de variables essencials dels seguits respecte d'aquells casos que no hem pogut seguir. També podem haver perdut recurrències que es van donar fora de Catalunya i per tant no tenim documentades. A l'article 5, sobre les persones indocumentades potencialment excloses del sistema sanitari, s'han perdut i no s'han inclòs a l'estudi aquelles persones que no van accedir al sistema sanitari tot i tenir cobertura, ja sigui per manca d'informació o per les seves creences. Per tant no s'ha pogut incloure a aquella població més vulnerable o recentment arribada. Per altra banda, a l'article 3, estudi de complicacions en nens menors de dos anys, no es pot descartar que s'hagin produït complicacions fora del temps de seguiment de l'estudi i, per tant, ja no s'han tingut en compte en aquest anàlisi. A més, en aquest estudi, no sabem quan es van produir les complicacions ni quant de temps van durar. De totes maneres s'espera que la majoria de complicacions de la TB en infants succeeixin durant el procés de malaltia i tractament i no més enllà.

Els estudis de cohorts (articles 1, 2 i 5) són estudis retrospectius i per tant, no es té en compte la variabilitat al llarg del temps de les variables independents. Aquesta limitació forma part del tipus del disseny d'estudi utilitzat i per tant no seria pròpiament de l'estudi. Per altra banda, els estudis transversals retrospectius analitzen la informació obtinguda durant el període de temps estudiat sense tenir en compte factor el temps. Aquesta seria també una limitació pròpia del disseny i no tant de l'estudi per se. Finalment, els diferents estudis realitzats tenen les limitacions característiques dels dissenys observacionals com seria la dificultat per controlar els factors de confusió.

De totes maneres, tots els articles inclosos a la tesi, presenten fortaleces que s'han de destacar. Per una banda, cal mencionar que es tracta d'estudis de base poblacional, que avaluen la incidència de TB i d'altres esdeveniments relacionats amb la malaltia a nivell poblacional. Això vol dir que son representatius de l'àmbit d'estudi de cada un dels articles i que es poden extrapolar en poblacions i àmbits amb característiques similars als estudiats. Per tant, podríem dir que els resultats obtinguts es podrien extrapolar a ciutats o territoris de mitjana-baixa incidència de TB i amb característiques similars a les àrees estudiades.

Tots els estudis de la tesi permeten tenir una visió general del context de la TB en poblacions vulnerables dels diferents àmbits d'estudi (Catalunya, Barcelona, UCTB de l'Hospital del Mar o Serveis Clínics). Per altra banda, en

general, el nombre de casos inclosos ha estat elevat i suficient per donar validesa a les conclusions dels estudis.

Pel que fa a la obtenció i recollida de dades, cal destacar que les fonts utilitzades són d'elevada qualitat i altament fiables. Es tracta de registres dinàmics on s'incorporen dades de manera continuada i es validen constantment. El registre de TB del PPCTB, el qual fa més de 35 anys que funciona, té una organització molt bona i consolidada i registra tots els casos de TB de la ciutat des del 1987. A més, existeix coordinació entre salut pública i els diferents professionals que treballen en l'atenció i el control de la TB, el qual facilita la recollida d'informació de qualitat. S'han utilitzat fonts d'informació diverses per tal de completar i contrastar la informació de cada un dels pacients amb TB inclosos als estudis. S'ha realitzat un treball de camp en profunditat i molt meticulós per obtenir cada una de les dades de tots els pacients. Per altra banda, s'ha comptat amb la participació de diversos professionals del camp de la TB en la recollida de dades. Tant per l'article 3 com per l'article 4, es va dissenyar un formulari de recollida de dades específic per a la realització dels estudis, per assegurar l'obtenció de totes les dades necessàries i el rigor en la recollida d'aquestes.

Per altra banda, els estudis de cohorts realitzats tenen temps de seguiment llargs, de manera que augmenta la validesa i solidesa dels estudis, ja que augmenta la probabilitat d'observar i detectar els esdeveniments objecte d'estudi. Els estudis transversals inclosos a la tesi estudien esdeveniments relacionats amb la TB durant períodes de temps força llargs obtenint així una visió global dels diferents elements estudiats.

També cal destacar que els temes tractats ens els diferents estudis són molt rellevants en el camp de la TB des d'una visió de salut pública i epidemiologia amb el que els seus resultats, conclusions i recomanacions podrien tenir una aplicabilitat i per tant impacte sobre la població si es realitzen les intervencions adequades. Més encara, poden ser de gran utilitat per tenir més informació de la TB en poblacions vulnerables, que són aquelles poblacions amb més risc de TB i a les que s'ha de prestar més atenció per complir amb els objectius de l'OMS. També presenten polítiques i estratègies que poden tenir un gran impacte a l'hora de reduir la TB en àrees de mitjana-baixa incidència.

## **7. CONCLUSIONS**

## 7. CONCLUSIONS

1. Els contactes de persones amb TB pulmonar bacil·lífera tenen un risc 17 vegades major de desenvolupar TB activa que la resta de la població. Aquest risc és 10 vegades superior en aquelles persones que no completen el tractament de la ITL en comparació amb les que el completen. Entre aquells contactes amb prescripció del tractament de la ITL, haver nascut fora d'Espanya és un factor de risc per no completar el tractament.

2. En la cohort de contactes infectats, al 25% no se'ls va indicar TITL (49% en sèries més llargues del PPCTB). Els que no se'ls indica TITL, no desenvolupen TB els primers anys després del diagnòstic d'ITL però no es descarta que poguessin fer-ho més endavant. Per això, en contextos de baixa incidència de TB, l'estratègia END TB de l'OMS aconsella testar i tractar el màxim número de persones possible.

3. El TDO és una estratègia essencial per a millorar l'adherència. S'utilitza sobretot per al tractament de la malaltia tuberculosa i molt ocasionalment en el nostre context per al TITL dels contactes convivents del cas de TB.

4. Les persones que han tingut un episodi de TB anterior tenen un risc entre 17 i 36 vegades superior de tornar a desenvolupar la malaltia que la resta de la població, sobretot si són de més edat i si van tenir resistència a algun dels fàrmacs antituberculosos en el primer episodi de TB.

5. Els infants menors de 2 anys tenen més probabilitat tant d'infectar-se com de presentar TB activa. A més també presenten formes més severes de la TB i més complicacions derivades de la malaltia. Aquestes complicacions estan associades a la taquipnea al moment del diagnòstic i a la TB meningia i extrapulmonar o mixta.

6. L'ECC serveix per a facilitar la identificació de la població menor sobre la que indicar des de Salut Pública la quimioprofilaxi primària i el tractament de la ITL.

7. La població immigrant té un major risc de TB que la resta de la població i acumulen més factors de risc socioeconòmics. També presenten més amenaces i incidents que poden comprometre el compliment del tractament i requereixen un major nombre d'intervencions per promoure l'adherència al tractament.

8. La població immigrant no documentada té una major incidència de malalties infeccioses transmissibles com la TB i una menor incidència de malalties cròniques. Per tant, l'exclusió d'aquest col·lectiu de l'assistència sanitària

pública i gratuïta impediria el control de la TB i d'altres malalties infeccioses a nivell comunitari.

9. Les persones sense llar tenen un major risc d'infectar-se i de desenvolupar la TB que la resta de la població. En comparació amb la resta de pacients amb TB, entre les persones sense llar hi ha un major percentatge de persones immigrants, amb antecedents de presó, amb un consum de risc de tabac i alcohol, usuàries de drogues injectables, que han tingut episodis de TB anteriors, que presenten TB pulmonar bacil·lífera i que tenen una radiografia de tòrax cavitada.

10. La situació i les condicions de vida de les persones sense llar, juntament amb els factors de risc que presenten, els fa especialment vulnerables a la TB, presentar formes més severes de la TB, tenir pitjor compliment del tractament i realitzar menys ECC.



## **8. RECOMANACIONS**



## 8. RECOMANACIONS

1. Es recomana indicar i prioritzar des de Salut Pública la realització de l'ECC de tots els casos amb TB pulmonar, bacil·lífera o no. Donat que el tractament de la ITL és fonamental en la disminució del risc de desenvolupar TB, calen estratègies per aconseguir la màxima indicació de tractaments per part dels sanitaris i el màxim compliment possible del tractament de la ITL per part dels pacients, parant especial atenció a aquells col·lectius amb un pitjor compliment.
2. Cal indicar TITL al major número de contactes de casos de TB identificats com a infectats possible. Cada programa de TB de cada ciutat o CCAA hauria d'identificar els factors pels quals els seus clínics no indiquen el TITL entre els contactes infectats diagnosticats i els factors predictors d'incompliment del tractament de la infecció.
3. És molt recomanable indicar TDO també del TITL per a les persones que tenen algun factor de risc associat a incompliment del tractament (com les persones immigrants, persones UDIs o persones sense llar) o que tenen alt risc de progressió a malaltia com els menors o els immunodeprimits.
4. En tots els casos de TB curats cal fer un seguiment clínic als 6 mesos d'haver completat el tractament. Cal estendre aquest seguiment clínic fins als 2 o més anys si la persona ha presentat un cas de TB MDR o XDR. Cal que tots els clínics augmentin el seu grau de sospita clínica enfront de quadres compatibles en persones que ja han tingut un episodi de TB en el passat.
5. Es recomana prestar especial atenció als infants contactes de casos amb TB, ja que tenen un major risc d'infectar-se i desenvolupar TB. Cal realitzar un seguiment proper tant per part de clínics com per SP, entre els menors de 5 anys, especialment entre els menors de 2 anys, ja que presenten un major risc de tenir complicacions derivades de la TB. Es recomana que es controlin de prop alguns signes com la taquipnea al diagnòstic en pacients d'aquest grup d'edat.
6. És fonamental indicar la quimioprofilaxi primària el més aviat possible en tots els menors de 5 anys que siguin contactes de casos amb TB pulmonar, especialment els familiars i convivents.
7. En àrees amb un elevat percentatge de persones immigrants cal garantir l'accés al sistema sanitari i en el cas de tenir TB, garantir el

compliment del tractament indicant TDO. Els incidents que poden amenaçar l'adherència són més freqüents entre els pacients nascuts a l'estranger i per tant calen estratègies i una coordinació enfocades específicament a aquest col·lectiu.

8. És necessària la cobertura sanitària universal i gratuïta per reduir la càrrega de TB entre les persones immigrants indocumentades i evitar la seva transmissió a la comunitat. Calen polítiques sanitàries que incloguin a tota la població i que fomentin l'accés al sistema sanitari entre aquells col·lectius més vulnerables.
9. Es recomana millorar la prevenció primària del sensellarisme i el seguiment social i clínic de les persones sense llar que tenen TB. A més de millorar l'ECC entre persones sense llar, necessitem a nivell de Catalunya un protocol de cribratge de la TB i ITL per a millorar el control en aquest i altres col·lectius de risc.
10. Es recomana abordar els determinants socials de la TB per tal d'evitar molts dels factors de risc que porten finalment a la infecció i desenvolupament de la malaltia, així com a problemes en el compliment del tractament.



## 9. REFERÈNCIES

## 9. REFERÈNCIES

1. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2005;1(1):0055–61.
2. Zimmerman MR. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. *Bull N Y Acad Med*. 1979;55(6):604.
3. Murray JF, Rieder HL, Finley-Croswhite A. The King's Evil and the Royal Touch: The medical history of scrofula. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016 Jun 1;20(6):713–6.
4. Warren P. The Evolution of the Sanatorium: The First Half-Century, 1854-1904. *CBMH/BCHM*. 2006;23(2):457–76.
5. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*. 2017;58(1):E9–12.
6. CDC. Historia del Día Mundial de la TB [Internet]. [cited 2022 Jul 5]. Available from: [https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbd/day/history\\_es.htm](https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbd/day/history_es.htm)
7. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax*. 1982;37(4):246.
8. González-Martin J. Microbiología de la tuberculosis. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2014 Jan 1;15(1):25–33.
9. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Offarm*. 2002;21(8):102–10.
10. World Health Organization (WHO). Tuberculosis Key facts. 2021.
11. CDC. Preguntas y respuestas sobre la tuberculosis | TB | CDC [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/faqs/tb-qa.htm>
12. Cardona P. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jan 1;36(1):38–46.
13. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico el T y la P de la TuberculosisCCI. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de

Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya. 2009.

14. Geneva: World Health Organization; 2021. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2021 [Internet]. 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
15. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010 May;46(5):255–74.
16. Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019.
17. Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
18. European Centre for Disease Prevention and Control WRO for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. 2022;
19. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, Jové N, Sánchez Martínez F, Pérez-Recio S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. Int J Infect Dis. 2021 Jul 1;108:300–5.
20. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Tuberculosis. Vigilancia 2012 a 2017. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2019.
21. Pequeño S. El impacto del SARS-Cov2 en el control de la tuberculosis en Europa, España y Cataluña. Enf Emerg. 2022;21(1):41–6.
22. Pequeño S. El impacto del SARS-Cov2 en el control de la Tuberculosis en Europa, España y Cataluña. In: Jornada dia mundial de la TB Fundació unitat d'investigació en tuberculosi a Barcelona. Barcelona: Fundació unitat d'investigació en tuberculosi a Barcelona; 2022.
23. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. La tuberculosi a Catalunya l'any 2020. Informe preliminar. 2022.

24. Godoy P, Parrón I, Barrabeig I, Caylà JA, Clotet L, Follia N, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on contact tracing of patients with pulmonary tuberculosis. *Eur J Public Health*. 2022 Aug 1;32(4).
25. Millet JP. Impacto de la COVID-19 en el Programa de Tuberculosis de Barcelona. In: XXV Jornadas internacionales sobre tuberculosis Fundacio unitat d'investigació en tuberculosi a Barcelona. Barcelona: Fundacio unitat d'investigació en tuberculosi a Barcelona; 2021.
26. Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Molina-Morant D, Molina I. Tuberculosis and immigration. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed)*. 2018 Aug 1;36(7):446–55.
27. Orcau A, Millet JP, de Andrés A, Avellanés I, Clos R, Cunillé M, et al. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2018. Barcelona: Agencia de Salut Pública de Barcelona. 2022;
28. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J*. 2002;19(4):765–75.
29. Millet JP, Moreno A, Fina L, Baño L del, Orcau A, de Olalla PG, et al. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. *European Spine Journal*. 2013 Jun;22(Suppl 4):539.
30. Ospina JE, Orcau À, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health*. 2012 Dec 6;12(1):1–9.
31. Brugueras S, Orcau A, Millet JP, Espinosa L, de Andrés A, Gorrindo P, et al. Tuberculosis clinical units improve contact tracing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016 Dec 1;20(12):1572–9.
32. Jackson C, Abubakar I. Ending tuberculosis in risk groups in Europe: challenges from travel and population movement. *Euro Surveill*. 2017 Mar 23;22(12).
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Basic TB Facts. <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>.

34. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.* 2009 Jun 1;68(12):2240–6.
35. Marais B J, Gie R P, Schaaf H S, Hesselning A C, Obihara C C, Nelson L J, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278–85.
36. Figueroa-Munoz JI, Ramon-Pardo P. Tuberculosis control in vulnerable groups. *Bull World Health Organ.* 2008 Sep;86(9):733.
37. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology.* 2018 Mar 1;24(2):115–9.
38. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations [Internet]. Stockholm; 2016 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TB-guidance-interventions-vulnerable-groups.pdf>
39. Duarte R, Aguiar A, Pinto M, Furtado I, Tiberi S, Lönnroth K, et al. Different disease, same challenges: Social determinants of tuberculosis and COVID-19. *Pulmonology.* 2021 Jul 1;27(4):338–44.
40. Comisión para Reducir las Desigualdades Sociales en Salud en España. Propuesta de políticas e intervenciones para reducir las desigualdades sociales en salud en España. *Gac Sanit.* 2012;26(2):182–9.
41. Borrell C, Pons-Vigués M, Morrison J, Díez È. Factors and processes influencing health inequalities in urban areas. *J Epidemiol Community Health.* 2013 May 1;67(5):389–91.
42. Malmusi D, Borrell C, Benach J. Migration-related health inequalities: Showing the complex interactions between gender, social class and place of origin. *Soc Sci Med.* 2010 Nov 1;71(9):1610–9.
43. Oficina municipal de dades Departament d’anàlisi. La renda de les llars a Barcelona. Distribució per districtes, barris i seccions. 2018. Ajuntament de Barcelona. 2021;
44. Carter DJ, Glaziou P, Lönnroth K, Siroka A, Floyd K, Weil D, et al. The impact of social protection and poverty elimination on global



- tuberculosis incidence: a statistical modelling analysis of Sustainable Development Goal 1. *Lancet Glob Health*. 2018 May 1;6(5):e514–22.
45. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016 Oct 1;13(10):e1002152.
  46. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 Jan 1;41(1):140–56.
  47. World Health Organization (WHO). Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization. 2018;
  48. Barrabeig I, Clotet L, Godoy P, Mercè R, Orcau A, Parrón I, et al. Recomanacions per a la realització d'estudis de contactes de malalts amb tuberculosi a Catalunya. 2018.
  49. Velen K, Shingde RV, Ho J, Fox GJ. The effectiveness of contact investigation among contacts of tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2021 Dec 1;58(6).
  50. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection . . . 15%? *Chest*. 2016 Feb 1;149(2):516–25.
  51. Sloot R, van der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 1;190(9):1044–52.
  52. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med*. 2020 Dec 1;26(12):1941–9.
  53. Neuhann F, Franek H, Funke N, Pusch LM, Bunte A, Blettner M. [Contact Investigation in Active Tuberculosis and Management of Latent TB Infection: 5-year Analysis at a German City Health Authority]. *Gesundheitswesen*. 2020 Mar 1;82(3):260–6.
  54. Deya RW, Masese LN, Jaoko W, Muhwa JC, Mbugua L, Horne DJ, et al. Yield and Coverage of Active Case Finding Interventions for

- Tuberculosis Control: A Systematic Review and Meta-analysis. Ivanyi J, editor. *Tuberc Res Treat*. 2022;2022:9947068.
55. Velleca M, Malekinejad M, Miller C, Abascal Miguel L, Reeves H, Hopewell P, et al. The yield of tuberculosis contact investigation in low- and middle-income settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1).
  56. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. *The Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1799–801.
  57. Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology*. 2018 Oct 1;23(10):893–900.
  58. Rosser A, Marx FM, Pareek M. Recurrent tuberculosis in the pre-elimination era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Feb 1;22(2):139–50.
  59. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors : adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):828–37.
  60. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 15;171(12):1430–5.
  61. Lin Y, Lin H, Xiao L, Chen Y, Meng X, Zeng X, et al. Tuberculosis recurrence over a 7-year follow-up period in successfully treated patients in a routine program setting in China: a prospective longitudinal study. *Int J Infect Dis*. 2021 Sep 1;110:403–9.
  62. Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax*. 2010;65(4):310–4.
  63. Parvaresh L, Crighton T, Martinez E, Bustamante A, Chen S, Sintchenko V. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting: A retrospective cross-sectional study augmented by whole genome sequencing. *BMC Infect Dis*. 2018 Jun 7;18(1).
  64. Sadikot RT. Identifying patients at high risk of tuberculosis recurrence. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec 1;5 Suppl 1:S66.

65. Mirsaeidi M, Sadikot RT. Patients at high risk of tuberculosis recurrence. *Int J Mycobacteriol*. 2018 Jan 1;7(1):1–6.
66. Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, Byrnes G, et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: Impact of drug resistance. *PLoS Med*. 2006;3(10):1836–43.
67. Kim L, Moonan PK, Heilig CM, Yelk Woodruff RS, Kammerer JS, Haddad MB. Factors associated with recurrent tuberculosis more than 12 months after treatment completion. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016 Jan 1;20(1):49–56.
68. Dale KD, Globan M, Tay EL, Trauer JM, Trevan PG, Denholm JT. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting without directly observed treatment: Victoria, Australia, 2002–2014. Vol. 21, *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. International Union against Tubercul. and Lung Dis.; 2017. p. 550–5.
69. Millet JP, Orcau À, de Olalla PG, Casals M, Rius C, Caylà JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2009 Oct;63(10):799–804.
70. Luzzati R, Migliori GB, Zignol M, Cirillo DM, Maschio M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: outbreak from a smear-positive healthcare worker. *Eur Respir J*. 2017 Nov 1;50(5).
71. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. 2018 Mar 1;24(2):106–14.
72. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant’Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018 Mar 1;44(2):134–44.
73. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 May 15;50(Supplement\_3):S184–94.
74. Batra S, Ayaz A, Murtaza A, Ahmad S, Hasan R, Pfau R. Childhood Tuberculosis in Household Contacts of Newly Diagnosed TB Patients.

75. Thomas TA. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(4):893–909.
76. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). TB and Children.
77. Dhavan P, Dias HM, Creswell J, Weil D. An overview of tuberculosis and migration. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Jun 1;21(6):610–23.
78. MCAULIFFE M, TRIANDAFYLLIDOU A. Word migration report 2022. International Organization for Migration (IOM), Geneva. 2022;
79. Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras de Población (CP) a 1 de enero de 2021 Estadística de Migraciones (EM). Año 2020 (Nota de prensa). España; 2021.
80. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med.* 2016;14(1):48.
81. Hollo V, Beauté J, Ködmön C, van der Werf M. Tuberculosis notification rate decreases faster in residents of native origin than in residents of foreign origin in the EU/EEA, 2010 to 2015. *Euro Surveill.* 2017 Mar 23;22(12).
82. Lonroth K, Mor Z, Erkens C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: Epidemiology and intervention entry points. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2017 Jun 1;21(6):624–36.
83. Moniz M, Soares P, Leite A, Nunes C. Tuberculosis amongst foreign-born and nationals: different delays, different risk factors. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec 1;21(1).
84. UN News. Growing privatization of property among reasons driving homelessness, UN rights expert says. 2005;
85. United Nations. Special Rapporteur on adequate housing as a component of the right to an adequate standard of living, and on the right to non-discrimination in this context. Guidelines for the Implementation of the Right to Adequate Housing. 2020.
86. Fondation Abbé Pierre - FEANTSA. Fifth overview of housing exclusion in Europe. 2020.

87. United Nations Human Settlements Programme. Expert Group Meeting on Affordable Housing and Social Protection Systems for All to Address Homelessness. 2019;
88. Kushel MB, Vittinghoff E, Haas JS. Factors Associated With the Health Care Utilization of Homeless Persons. *JAMA*. 2001 Jan 10;285(2):200–6.
89. Dias M, Gaio R, Sousa P, Abranches M, Gomes M, Oliveira O, et al. Tuberculosis among the homeless: should we change the strategy? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Mar 1;21(3):327–32.
90. dos Santos ACE, Brunfentrinker C, Pena L da S, Saraiva SDS, Boing AF. Analysis and comparison of tuberculosis treatment outcomes in the homeless population and in the general population of Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2).
91. Tankimovich M. Barriers to and interventions for improved tuberculosis detection and treatment among homeless and immigrant populations: a literature review. *J Community Health Nurs*. 2013 Apr;30(2):83–95.
92. World Health Organization (WHO). The end TB strategy. WHO. 2015;
93. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D’Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: An action framework for low-incidence countries. Vol. 45, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2015. p. 928–52.
94. Santín Cerezales M, Elorza EN. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Mar;29(SUPPL. 1):20–5.
95. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: An organizational problem. *BMC Med*. 2011;9.
96. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(4):458–64.
97. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*. 2009;10:1–10.

98. Orcau Palau A, Caylà Buqueras JA, Rius Gibert C. La Tuberculosi a Barcelona. Informe 2016. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi de Barcelona. 2018;
99. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Chen B, Yuan Y, et al. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 15;70(8):1562–72.
100. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, Fitzgerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(9):1112–9.
101. Park SY, Han S, Kim YM, Kim J, Lee S, Yang J, et al. Risk of active tuberculosis development in contacts exposed to infectious tuberculosis in congregate settings in Korea. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
102. Rodés Monegal A, Anna Rodés Monegal A, Mar López Espinilla Montserrat García Lebrón M. Informe anual 2016. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya Coordinació. 2018;
103. Millet JP, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miró JM, Caylà J a. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse? *PLoS One*. 2013 Jan;8(6):e64898.
104. Dobler C, Crawford A, Jelfs P, Gilbert G, Marks G. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting. *Eur respir J*. 2009;33(1):160–7.
105. van der Heijden YF, Karim F, Chinappa T, Mufamadi G, Zako L, Shepherd BE, et al. Older age at first tuberculosis diagnosis is associated with tuberculosis recurrence in HIV-negative persons. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2018 Aug 1;22(8):871–7.
106. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: Relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Dec 15;170(12):1360–6.

107. Wang J, Lee L, Lai H, Hsu H, Liaw Y, Hsueh P, et al. Prediction of the Tuberculosis Reinfection Proportion from the Local Incidence. *J Infect Dis.* 2007;196(2):281–8.
108. Lambert ML, Hasker E, van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: Relapse or reinfection? Vol. 3, *Lancet Infectious Diseases.* Lancet Publishing Group; 2003. p. 282–7.
109. Gan SH, KhinMar KW, Ang LW, Lim LKY, Sng LH, Wang YT, et al. Recurrent Tuberculosis Disease in Singapore. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jul 1;8(7):ofab340.
110. Centers for Disease Control and Prevention CDC. Tuberculosis 2009 Case Definition. 2009.
111. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). *Boletín Epidemiológico Semanal, Instituto de Salud Carlos III.* 2003;11(16):181–92.
112. Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: A population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol.* 2005 Aug;15(7):519–25.
113. Sun Y, Harley D, Vally H, Sleight A. Impact of multidrug resistance on tuberculosis recurrence and long-term outcome in China. *PLoS One.* 2017 Jan 1;12(1).
114. Bestrashniy JRBM, Nguyen VN, Nguyen TL, Pham TL, Nguyen TA, Pham DC, et al. Recurrence of tuberculosis among patients following treatment completion in eight provinces of Vietnam: A nested case-control study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2018 Sep 1;74:31–7.
115. Pascopella L, DeRiemer K, Watt JP, Flood JM. When tuberculosis comes back: Who develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS One.* 2011 Nov 1;6(11).
116. Yen YF, Yen MY, Lin YS, Lin YP, Shih HC, Li LH, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: A population-based study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2014;18(4):492–8.
117. Rosser A, Richardson M, Wiselka MJ, Free RC, Woltmann G, Mukamolova G v., et al. A nested case-control study of predictors for

- tuberculosis recurrence in a large UK Centre. *BMC Infect Dis.* 2018 Feb 27;18(1).
118. Anaam MS, Ibrahim MIM, al Serouri AW, Bassili A, Aldobhani A. A nested case-control study on relapse predictors among tuberculosis patients treated in Yemen's NTCP. *Public Health Action.* 2012;2(4):168–73.
  119. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, Boussetta K, ben Becher S, Bousnina S. Central system nervous tuberculosis in infants. *J Child Neurol.* 2010 Jan 23;25(1):102–6.
  120. Novoa A, Rodriguez-Sanz M, Sentis A, Espelt A, Orcau A, Garcia de Olalla P. La salut als districtes 2015: Ciutat Vella. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona [Internet]. 2016; Available from: [http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/11/Salut\\_districtes\\_2015\\_Ciutat\\_Vella.pdf](http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/11/Salut_districtes_2015_Ciutat_Vella.pdf)
  121. Wurie FB, Cooper V, Horne R, Hayward AC. Determinants of non-adherence to treatment for tuberculosis in high-income and middle-income settings: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2018 Jan 1;8(1).
  122. van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G, Sandgren A, Hauer B, Hayward A, et al. Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: A consensus statement. *Eurosurveillance.* 2014;19(9).
  123. de Vries SG, Cremers AL, Heuvelings CC, Greve PF, Visser BJ, B elard S, et al. Barriers and facilitators to the uptake of tuberculosis diagnostic and treatment services by hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review of qualitative literature. *Lancet Infect Dis.* 2017 May 1;17(5):e128–43.
  124. Sanz Barbero B, Blasco Hern andez T, Galindo Carretero S. Abandono del tratamiento antituberculoso en la poblaci n inmigrante: la movilidad y la falta de apoyo familiar. *Gac Sanit.* 2009;23(SUPPL. 1):80–5.
  125. Bukstein DA. Patient adherence and effective communication. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2016 Dec 1;117(6):613–9.



126. Lin S, Melendez-Torres GJ. Systematic review of risk factors for nonadherence to TB treatment in immigrant populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016 May 1;110(5):268–80.
127. van Loenen T, van den Muijsenbergh M, Hofmeester M, Dowrick C, van Ginneken N, Mechili EA, et al. Primary care for refugees and newly arrived migrants in Europe: a qualitative study on health needs, barriers and wishes. *Eur J Public Health.* 2018 Feb 1;28(1):82–7.
128. Craig GM, Daftary A, Engel N, O’Driscoll S, Ioannaki A. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2017;56(2017):90–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.011>
129. CDC. Manejo de pacientes con tuberculosis y mejora de la adherencia al tratamiento. Módulos de autoaprendizaje sobre tuberculosis. 2014;98.
130. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. Vol. 15, *PLoS Medicine.* 2018. 1–44 p.
131. Gioseffi JR, Batista R, Brignol SM. Tuberculosis, vulnerabilities, and HIV in homeless persons: a systematic review. *Rev Saude Publica.* 2022;56:43.
132. Vieira AL, Oliveira O, Gomes M, Gaio R, Duarte R. Tuberculosis incidence rate among the homeless population: The impact of socio-demographic and health-related variables. *Pulmonology.* 2018 Sep 1;24(5):309–11.
133. Heuvelings CC, de Vries SG, Greve PF, Visser BJ, B elard S, Janssen S, et al. Effectiveness of interventions for diagnosis and treatment of tuberculosis in hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017 May 1;17(5):e144–58.
134. Parriott A, Malekinejad M, Miller AP, Marks SM, Horvath H, Kahn JG. Care Cascade for targeted tuberculosis testing and linkage to Care in Homeless Populations in the United States: a meta-analysis.

135. World Health Organization, European Respiratory Society. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. 2014.
136. Consorci Sanitari de Barcelona. Guia i proposta d'organització per a la prevenció i control de la tuberculosi a la Regió Sanitària Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Consorci Sanitari de Barcelona [Internet]. 2008; Available from: [https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/10/guiaorganitzacio\\_TB.pdf](https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/10/guiaorganitzacio_TB.pdf)

