



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Influència del seguiment infermer en l'adherència al tractament amb fàrmacs antituberculosos en la població pediàtrica

Eva Maria Guix Comellas

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

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

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



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Programa de Doctorat en Infermeria i Salut
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Influència del seguiment infermer en l'adherència al tractament amb fàrmacs antituberculosos en la població pediàtrica

Doctoranda

Eva Maria Guix Comellas

Directors

Dr. Antoni Noguera Julian

Dra. Enriqueta Force Sanmartín

Tutora

Dra. Maria Teresa Lluch Canut

Barcelona, novembre 2017

Als meus pares, Francesc i Núria;
a la Carlota, a la Núria i al Pere.

AGRAÏMENTS

AGRAÏMENTS

Al Dr. Antoni Noguera, a tu Ton per tot el què m'has arribat a ensenyar, pel teu detallat i rigorós saber fer, el qual has intentat transmetre'm sempre, per creure en mi, per encoratjar-me, per la teva capacitat de donar-me seguretat i tranquil·litat, per tots aquests anys de vivències compartides, perquè t'he vist créixer, i a tu a mi, pel què he viscut, rigut i plorat al teu costat i que mai ningú em podrà prendre... pels nostres trenta anys d'amistat. Ets verdaderament molt especial per a mi, i sense tu, aquesta tesi no hagués estat possible.

A la Dra. Enriqueta Force, per acompanyar-me en aquest llarg camí, pels seus inestimables consells, per la seva elegància professional, per esperonar-me quan ho necessitava, per frenar-me quan anava massa de pressa i per les moltes vegades que li he dit que jo de gran vull ser com ella.

A la Dra. Avelina Tortosa, coordinadora del Programa de Doctorat, per ser un dels principals motors de recerca de la nostra Escola i per l'interès que sempre ha mostrat per aquesta tesi.

A la Dra. Teresa Lluch, tutora d'aquesta tesi, pels seus ànims i consells.

A la Dra. Neus Fàbregas, per ser la primera persona que em va introduir en la recerca a l'hospital, per creure en mi i per estar al meu costat en moments importants de la meua vida.

A tots el companys de l'Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona, lloc on s'ha desenvolupat aquest projecte, per haver deixat que això fos possible, per haver-me rebut sempre tan bé i per fer-me un forat enmig dels vostres sol·licitats despatxos de Consultes Externes: a la Librada Rozas, a l'Ariadna Ferrer, a la Dra. Eneritz Velasco, a la Dra. Clàudia Fortuny, a la Carme, a la Nani i a la Fadah.

A tots els companys professors de l'Escola d'Infermeria, perquè durant aquest anys hem parlat molt de totes les nostres respectives tesis, i ja sembla que un darrera l'altre anem veient la llum al final del túnel. En especial, el meu afecte a l'Elena Maestre i al José Antonio Sarria.

Al Dr. Joan Maria Estrada, per tots aquells moments viscuts amb tu, dins i fora de la universitat, només per això, un trosset d'aquesta tesi sempre serà teu.

A la resta dels meus *dreamteam*, a la Dra. Victòria Morín, al Dr. Jordi Galimany i al Raül Sancho, pels nostres sopars i els nostres congressos, però sobretot per les nostres xerrades.

A tot el personal d'administració i serveis de la Facultat, per obrir-me accessos, llums i portes en caps de setmana i vacances, per facilitar-me llocs per poder escriure, sempre amb un somriure i preguntant-me quan temps em faltava per acabar. Sobretot a la Rosana, al Germán, al Víctor, al Gabi, al Pere, al Jose, a la Marta i al Rubén, i molt especialment, al Jordi Mayoral per la seva ajuda i per ser com és.

Al meu pare Francesc, perquè de tu he après molt a la vida, encara que ho hagi après massa tard i tu ja no hi siguis per poder dir-te *quanta raó tenies, papa*. Perquè crec que estaries molt orgullós de mi. El teu peixet encara et troba a faltar...

A la meva mare Núria, per les teves lliçons de fortalesa a la vida, per donar-me molt i no esperar res a canvi, perquè ets un pilar a la meva vida i per cuidar de les meves filles com si fossin teves.

Al Pere, per viure al meu costat les victòries i les preocupacions dels articles d'aquesta tesi, per la nostra estimació, pel teu sentit de l'humor, per les dues nenes que compartim, i sobretot, per perdonar-me quan estic cansada i m'enfado.

A la Carlota i a la Núria, per tots aquells dies que no he pogut estar al vostre costat i per les llàgrimes que em cauen quan hi penso, per tots els petons i les abraçades que compartim sempre, perquè sou el millor que tinc a la vida i allò que més estimo, i perquè només espero ser un bon reflex per vosaltres quan sigueu grans.

A la meva germana Conxita, perquè sempre has estat al meu costat, sempre seràs la meva segona mare. Al Joan, al Jordi, a l'Oriol, a la Carla i a la Raquel per les coses que sempre vivim junts, us estimo. I al Javi, per ser el meu millor amic, que no ets de la família però ben bé et podríem adoptar.

A tots vosaltres, mai us ho podré agrair prou...

ÍNDEX

ÍNDEX

Resum	19
Resumen	21
Abstract	23
1. Introducció	27
1.1. Generalitats	27
1.2. Història de la tuberculosi	28
1.3. Epidemiologia	31
1.3.1. Generalitats	31
1.3.2. L'agent causal i la seva transmissió	36
1.3.3. La diferència entre la infecció tuberculosa latent i la tuberculosi	38
1.3.4. Grups de risc	40
1.4. Clínica	41
1.5. Diagnòstic	43
1.5.1. Diagnòstic de la infecció tuberculosa latent	43
1.5.2. Diagnòstic de la tuberculosi	44
1.6. Vacunació	45
1.7. Tractament anti-tuberculós	46
1.7.1. Tractament de la infecció tuberculosa latent	46
1.7.2. Tractament de la tuberculosi	47
1.7.3. Tractament de la tuberculosi multi-resistent	48
1.8. Especificitats de la tuberculosi en el nen	49
1.8.1. Formes de presentació clínica de la malaltia	49
1.8.2. Diagnòstic	50
1.8.3. Quimioprofilaxi primària	51
1.8.4. Quimioprofilaxi secundària i tractament de la tuberculosi	52
1.8.5. Dosificació i presentacions dels fàrmacs	52

1.9. L'adherència al tractament	54
1.9.1. Factors de risc associats a l'adherència en adults	56
1.9.2. Factors de risc associats a l'adherència sub-òptima en nens	59
1.9.3. Mètodes de monitorització de l'adherència	60
1.9.4. Intervencions de millora de l'adherència	62
2. Justificació i hipòtesi	67
3. Objectius	71
4. Resultats	75
4.1. Article 1	75
4.2. Article 2	85
4.3. Article 3	99
4.4. Article 4	105
4.5. Article 5	113
5. Discussió	161
5.1. L'adherència al tractament en la població pediàtrica	161
5.2. Factors de risc associats a l'adherència sub-òptima en la població pediàtrica	162
5.3. Intervencions educatives i de monitorització del tractament anti- tuberculós en la població pediàtrica	168
5.4. Limitacions	174
5.5. Noves línies d'investigació	174
6. Conclusions	179
7. Referències bibliogràfiques	183
8. Annexes	201
8.1. Tríptic d'exemple (versió anglesa)	209
8.2. Registre de l'estudi	211
8.3. Producció científica derivada de la tesi	219
8.3.1. Ponències convidades	219
8.3.2. Comunicacions orals	219
8.3.3. Comunicacions póster	220

TAULES

Taula 1. Compliment del tractament en tots els casos de TBC i els casos nous de TBC pulmonar bacil·lífera (2014)	56
Taula 2. Taxes d'adherència i raons de no-adherència al tractament anti-TB de la població pediàtrica inclosa en la Fase 1 (retrospectiva) i 2 (prospectiva)	162
Taula 3. Estudis que descriuen la taxa i els factors de risc associats a l'adherència als tractaments anti-TB en poblacions pediàtriques en països de baixa endèmia TB (estudis amb o sense intervenció)	164
Taula 4. Principals característiques dels estudis d'intervenció per a la millora de l'adherència als tractaments anti-TB en entorns de baixa endèmia TB.	172

FIGURES

Figura 1. Taxes d'incidència mundials de TB estimades al 2015	32
Figura 2. Taxes de notificació de TB als països de la Regió Europea de l'OMS al 2013	33
Figura 3. Evolució de les taxes de tuberculosi en nens (<15 anys) i adults a Espanya, 2007-2014	34
Figura 4. Incidència de TB en els nouvinguts a Catalunya segons el continent del país de naixement al 2015	35

ACRÒNIMS

ADN	Àcid desoxiribonucleïc
ANTI-TB	Anti-tuberculós
BAAR	Bacils àcid-alcohol resistents
BCG	Bacil de Calmette-Guérin
CDC	Centres per al Control i Prevenció de Malalties
EMB	Etambutol
FDC	Medicaments co-formulats en dosis fixes
FM	Fórmula magistral
HIV	Virus de la immunodeficiència humana
IGRA	<i>Interferon gamma release assays</i>
INF-γ	Interferon- γ
INH	Isoniazida
ITBL	Infecció Tuberculosa Latent
MDR-TB	Tuberculosi multi-resistent
OMS	Organització Mundial de la Salut
PCR	Tècnica de reacció en cadena de polimerasa
PPD	Proteïna derivada purificada
pTBred	<i>Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica</i>
PZA	Pirazinamida
QP	Quimioprofilaxi primària
RIF	Rifampicina
SIDA	Síndrome d'immunodeficiència adquirida
TB	Tuberculosi
TDO	Tractament directament observat
VOT	Teràpia vídeo observada
XDR-TB	Tuberculosi extremadament resistent

RESUM

RESUM

Introducció:

La tuberculosi continua essent un greu problema de salut pública arreu del món. El risc del nen de desenvolupar la malaltia tuberculosa després de la infecció primària i la gravetat de la pròpia malaltia, són més altes que en l'adult. L'adherència correcta al tractament antituberculós és fonamental pel control de la infecció latent i de la malaltia. L'adherència és el grau en què el pacient compleix amb el tractament prescrit i les instruccions donades pels professionals de salut.

El problema rau en que els tractaments antituberculosos són diaris i a llarg termini, i sovint amb dosificacions complexes (nombre de comprimits, requisits de dejuni, toxicitat...), això pot conduir a una adherència sub-òptima, la qual cosa provoca que la malaltia no es curi, que la infecció tuberculosa latent pugui progressar a malaltia o que augmenti el desenvolupament de resistències als fàrmacs.

Objectius:

Avaluar l'eficàcia de quatre noves intervencions d'infermeria sobre l'adherència al tractament antituberculós en una cohort pediàtrica (<18 anys) i identificar els factors de risc d'incompliment terapèutic.

Mètodes:

Estudi quasi-experimental que consta de dues fases. Els resultats obtinguts en la Fase 1, retrospectiva (2011-2013), es van comparar amb els de la Fase 2, prospectiva amb intervenció (2015-2016). L'estudi es va dur a terme a l'Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, centre de referència per a la tuberculosi pediàtrica a Espanya (NCT03230409).

Després de la fase 1, es varen implementar 4 intervencions dirigides per infermeres, les quals constaven de dues intervencions educatives (entrega d'informació escrita en la llengua materna del nen/família i una trucada telefònica de seguiment) i dues intervencions de

monitorització (el test d'Eidus-Hamilton i un qüestionari de seguiment), totes elles realitzades exclusivament per les infermeres de l'estudi.

Resultats:

Es varen incloure un total de 359 pacients que havien rebut tractament amb fàrmacs antituberculosos per un contacte estret amb un pacient amb tuberculós (quimioprofilaxi primària) o per infecció tuberculosa latent (quimioprofilaxi secundària) o per ser tractats de malaltia tuberculosa (n = 261, Fase 1; n = 98, Fase 2).

L'adherència al tractament antituberculós va augmentar del 74,7% en la Fase 1 al 87,8% en la Fase 2 (p = 0,014), després de la implementació de les intervencions dirigides per infermeres.

En la fase 1, el compliment del tractament va ser pitjor entre els pacients tractats per infecció tuberculosa latent, en comparació amb els tractats per tuberculosi activa o per quimioprofilaxi primària. La toxicitat i les barreres culturals i lingüístiques, també es van identificar com a predictors d'adherència sub-òptima. En la Fase 2, la no adherència només es va associar amb el fet d'haver nascut a l'estranger i amb l'origen immigrant de les famílies.

Conclusions:

Les intervencions dirigides per infermeres semblen ser útils per augmentar l'adherència al tractament antituberculós en nens i adolescents en un entorn de poca endèmia tuberculosa. Les variables relacionades amb la població immigrada continuen essent factors de risc importants per a una adherència sub-òptima als fàrmacs antituberculosos.

RESUMEN

Introducción:

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

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

Objetivos:

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

Métodos:

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

Después de la fase 1, se implementaron 4 intervenciones dirigidas por enfermeras, las cuales constaban de dos intervenciones educativas (entrega de información escrita en la lengua materna del niño/familia y una llamada telefónica de seguimiento) y dos intervenciones de

monitorización (el test de Eidus-Hamilton y un cuestionario de seguimiento), todas ellas realizadas exclusivamente por las enfermeras del estudio.

Resultados:

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

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

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

Conclusiones:

Las intervenciones dirigidas por enfermeras parecen ser útiles para aumentar la adherencia al tratamiento antituberculoso en niños y adolescentes en un entorno de baja endemia tuberculosa. Las variables relacionadas con la población inmigrada continúan siendo factores de riesgo importantes para una adherencia sub-óptima a los fármacos antituberculosos.

ABSTRACT

Introduction:

Tuberculosis remains a public health problem worldwide. The risk of developing tuberculosis after primary infection and its severity are higher in children than in adults. Proper adherence to anti-tuberculosis treatment is critical for latent infection and disease control. Adherence refers to the degree to which the patient complies with the prescribed treatment and the instructions given by healthcare professionals. The problem lies in the fact that these are long-term daily treatments with complex dosage (number of tablets, fasting requirements, toxicity, etc.), that often leads to sub-optimal adherence, which can result in the disease not being cured and the development of resistance

Aims:

To evaluate the efficacy of four new nursing interventions on the adherence to anti-tuberculosis treatment in a pediatric cohort (<18 years) and to identify the risk factors for non-compliance.

Methods:

Quasi-experimental study; Phase 1, retrospective (2011-2013), was compared with Phase 2, prospective with intervention (2015-2016), at Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, a referral center for pediatric tuberculosis in Spain (NCT03230409).

After Phase 1, 4 nurse-led interventions were implemented, including two educational interventions (written information in the child's/families' mother tongue and follow-up telephone calls) and two monitoring interventions (Eidus-Hamilton test and follow-up questionnaire), exclusively carried out by study nurses.

Results:

A total of 359 patients who received anti-tuberculosis drugs after close contact with a smear-positive patient (primary chemoprophylaxis) or were treated for latent tuberculosis infection or tuberculosis disease were included (n=261, Phase 1; n=98, Phase 2).

Adherence to anti-tuberculosis treatment increased from 74.7% in Phase 1 to 87.8% in Phase 2 (p=0.014), after the implementation of the nurse-led interventions.

In phase 1, completion of treatment was worse among patients treated for latent infection, compared with those treated for active tuberculosis or receiving primary chemoprophylaxis. Toxicity and cultural and language barriers were also identified as predictors of non-adherence. In Phase 2, non-adherence was only associated with being born abroad and with foreign origin families.

Conclusions:

Nurse-led interventions seem useful in increasing adherence to anti-tuberculosis treatment in children and adolescents in a low-endemic setting. Immigrant-related variables remained major risk factors for sub-optimal adherence to anti-tuberculosis drugs.

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. GENERALITATS

La tuberculosi (TB) és la malaltia infecciosa més prevalent al món, i malgrat la disponibilitat d'una teràpia econòmica i eficaç, és una de les principals causes evitables de morbiditat i mortalitat a nivell mundial, representant un greu problema de salut pública (World Health Organization, 2015).

L'any 1993, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va declarar la "Global Tuberculosis Emergency" (Emergència Mundial de la Tuberculosi) i va establir algunes pautes a seguir per reduir la morbiditat i mortalitat deguda a la TB a nivell mundial. D'ençà, s'ha avançat enormement en el descens de la mortalitat i de la incidència de la malaltia, però aquests avenços són encara insuficients per controlar la TB. L'any 2015, arreu del món, s'estimà que 10,4 milions de persones van desenvolupar la malaltia, i d'aquests casos, mig milió foren causats per soques multi-resistents als fàrmacs anti-tuberculosos (anti-TB) de primera línia (World Health Organization, 2016).

L'any 2015, coincidint amb el vintè aniversari del sistema mundial de vigilància epidemiològica de la TB, que recull anualment dades de més de 204 països d'arreu (World Health Organization, 2016), es va establir una nova estratègia de l'OMS contra la malaltia, que va ser adoptada per les Nacions Unides, i que té com a objectiu posar fi a l'epidèmia mundial de TB reduint en un 90% la mortalitat i en un 80% la incidència a l'any 2030 (World Health Organization, 2016).

Així doncs, l'any 2015 va ser una data decisiva i un punt d'inflexió internacional en la lluita contra la TB, on es varen establir uns nous objectius per avançar en la prevenció, el diagnòstic i el tractament de la TB. Ja no hi ha dubtes sobre la importància del diagnòstic precoç i del tractament farmacològic, però les estratègies a aplicar en els països en vies de desenvolupament amb altes taxes d'incidència de TB no poden ser les mateixes que les dirigides a regions amb baixa endèmia tuberculosa. En els primers, cal centrar-se en el proveïment de fàrmacs i la disminució de la mortalitat; en els segons, s'han d'enfocar els esforços a millorar el compliment del tractament i en avançar en l'estudi de contactes (World Health Organization, 2016).

Però l'enfocament general del problema ha de ser multisectorial, centrant-se en l'accés equitatiu als mètodes diagnòstics i als tractaments, i en abordar alhora els determinants socials de la TB. A banda, a causa de la globalització i de la mobilitat creixent de la població, la resposta contra la TB ha de tenir dimensions tant nacionals com mundials (Lönnroth et al., 2015; Lönnroth & Raviglione, 2008).

1.2. HISTÒRIA DE LA TUBERCULOSI

La TB ha afectat l'home durant milers d'anys. És una malaltia tan antiga que ha estat identificada ja en les restes dels éssers humans pre-colombins, a l'Antic Egipte, i fins i tot en restes del Neolític o en restes de bisons datades del Paleolític (Donoghue et al., 2004). A Egipte i a Núbia s'han descobert mòmies amb signes típics de TB vertebral que datarien de 3000 anys abans de Crist (Maradona, 2010). No obstant, les conseqüències de la malaltia van ser bastant limitades fins a l'arribada de l'era industrial, on les condicions d'amuntegament de la població varen afavorir la seva propagació (Griffith & Kerr, 1996).

Durant els segles XVII i XVIII, la TB va ésser la responsable d'aproximadament una quarta part de totes les morts d'adults a Europa. La incidència era tan elevada en aquest període, que per exemple, a Londres es va arribar a 1000 casos per 100.000 habitants per any (Lawn & Zumla, 2011).

A principis del segle XIX, la malaltia era una dolència temuda per la gravetat dels seus símptomes, que tan sovint acabaven en mort, i per la seva gran capacitat d'escampar-se. Era anomenada la *tisi pulmonar* (Maradona, 2010). S'estudiaven els cadàvers i s'identificaven, en la majoria, lesions idèntiques amb una mateixa estructura patològica, el tubercle, en òrgans molt variats. Per aquest motiu es va començar a anomenar tuberculosi, terme atribuït a Schönlein al 1839 (Maradona, 2010).

Durant tot el segle XIX, la TB va continuar essent letal, i s'estima que va arribar a causar fins el 25% de totes les morts a Europa (Lawn & Zumla, 2011). Coneguda amb el sobrenom de la *pesta blanca* (Macip, 2010; Mazana, 2009), la malaltia era tan estesa que els autors de les novel·les romàntiques de l'època descrivien els seus personatges amb les típiques cares pàl·lides i làngüides, que tossien sense parar i acabaven els seus dies morint en un sanatori.

Escriptors i artistes del segle XIX com Balzac, Bécquer o Keats, i de la primera meitat del segle XX com Kafka o les germanes Brönte van morir de TB (Macip, 2010).

Al 1882, Robert Koch descrivia el bacil de la TB, i aquest passaria a conèixer-se amb el seu nom, bacil de Koch, raó per la qual li donaren el Premi Nobel l'any 1905. Al 1890, Koch va utilitzar extractes del mateix bacil per provar si li servien per curar la TB, bo i anomenant-los *tuberculina*. Va ser un fracàs absolut. No tan sols no tenia cap efecte positiu, sinó que en alguns casos provocava una reacció immunològica en el lloc on s'injectava. Més endavant, es va veure que això només passava si el pacient havia estat en contacte amb el bacil, i per tant, la injecció de la tuberculina detectava els individus que tenien la infecció (Macip, 2010). Aquesta va ser la base que va aprofitar anys després, al 1908, un francès anomenat Charles Mantoux per dissenyar un test diagnòstic de la infecció tuberculosa latent (ITBL) (Mazana, 2009).

A finals del segle XIX, ja s'havien anat descobrint altres formes clíniques de TB: les lesions vertebrals descrites per Pott; les lesions laríngies, genitals i peritoneals tuberculosos, descobertes per Whytt; o la primera meningitis tuberculosa, descrita per Delpesch al 1828 (Maradona, 2010).

La mortalitat va començar a decaure a principis del segle XX amb la millora de les condicions de vida, tals com l'habitatge o la nutrició, abans de l'adveniment dels fàrmacs anti-TB (Lawn & Zumla, 2011). En aquella època, el tractament de la TB consistia únicament en el repòs a l'aire lliure en sanatoris especialitzats. Amb el desenvolupament de la radiologia, es va poder mostrar la formació de cavitats pulmonars. En aquell moment, els tractaments buscaven fonamentalment el tancament d'aquestes cavitats (Griffith & Kerr, 1996).

L'era moderna del tractament de la TB va començar al 1946 amb el descobriment de l'estreptomina, el primer fàrmac eficaç contra la malaltia. Tanmateix, fou a partir del 1952 amb la descoberta de la isoniazida, quan la majoria dels pacients van ser capaços de guarir. Al 1970, s'aprova la rifampicina, un fàrmac encara més eficaç. Aquests nous tractaments van eliminar la necessitat d'ingrés als antics sanatoris perquè els pacients eren tractats ràpidament i es convertien en no infecciosos (Griffith & Kerr, 1996).

En els països desenvolupats, les condicions de vida milloraven, els tractaments anti-TB estaven disponibles en combinació i la mortalitat anava disminuint. Les corbes semblaven favorables fins que cap als anys 1980 la transmissió es va veure afavorida per l'aparició de l'epidèmia del virus de la immunodeficiència humana (HIV) / síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). Altres causes col·laterals del ressorgiment observat de la TB en els darrers 30 anys, són la generalització de desplaçaments, sobretot de llargues distàncies, els corrents migratoris de països d'alta endèmia cap a països desenvolupats, i l'abús de certes substàncies. Malauradament, els països amb menys recursos segueixen patint els factors de risc clàssicament associats a la TB: la pobresa, l'amuntegament i la desnutrició.

A nivell mundial, ara la TB és principalment una malaltia social, que reflecteix la pobresa, especialment en entorns amb recursos limitats. Aquesta sinèrgia entre la TB i la pobresa transcendeix l'economia, com un estigma associat. La marginació, la depressió i la desesperació amplifiquen la pobresa en el sentit més ampli i n'obstaculitzen l'eliminació (Saunders & Evans, 2016). Les noves estratègies d'intervenció i la inversió en nous programes haurien de permetre el control de la malaltia, però l'eradicació només serà possible a través d'una reducció substancial de la pobresa i l'amuntegament poblacional, i de la voluntat i l'estabilitat política mundial (Dheda, Barry, & Maartens, 2016).

Fa seixanta anys no existien els fàrmacs anti-TB per tractar la malaltia. Actualment ja es coneixen soques resistents a tots els anti-TB principals: la tuberculosi multi-resistent (MDR-TB) és la causada per bacils resistents almenys a isoniazida i rifampicina, mentre que la tuberculosi extremadament resistent a fàrmacs (XDR-TB) també mostra resistència a una quinolona i un aminoglicòsid. Són nous problemes emergents per a una patologia reemergent (Foz & González, 2010).

Amb aquest rerefons, hom identifica unes taxes de prevalença, incidència i mortalitat per TB molt més altes de les esperades i de les desitjades (World Health Organization, 2016). La TB és una malaltia històrica que ara ha renascut amb un estigma social més profund, associat als prejudicis que l'envolten (Cervantes, 2016; Chowdhury, Rahman, Mondal, Sayem, & Billah, 2015; Cremers et al., 2015).

1.3. EPIDEMIOLOGIA

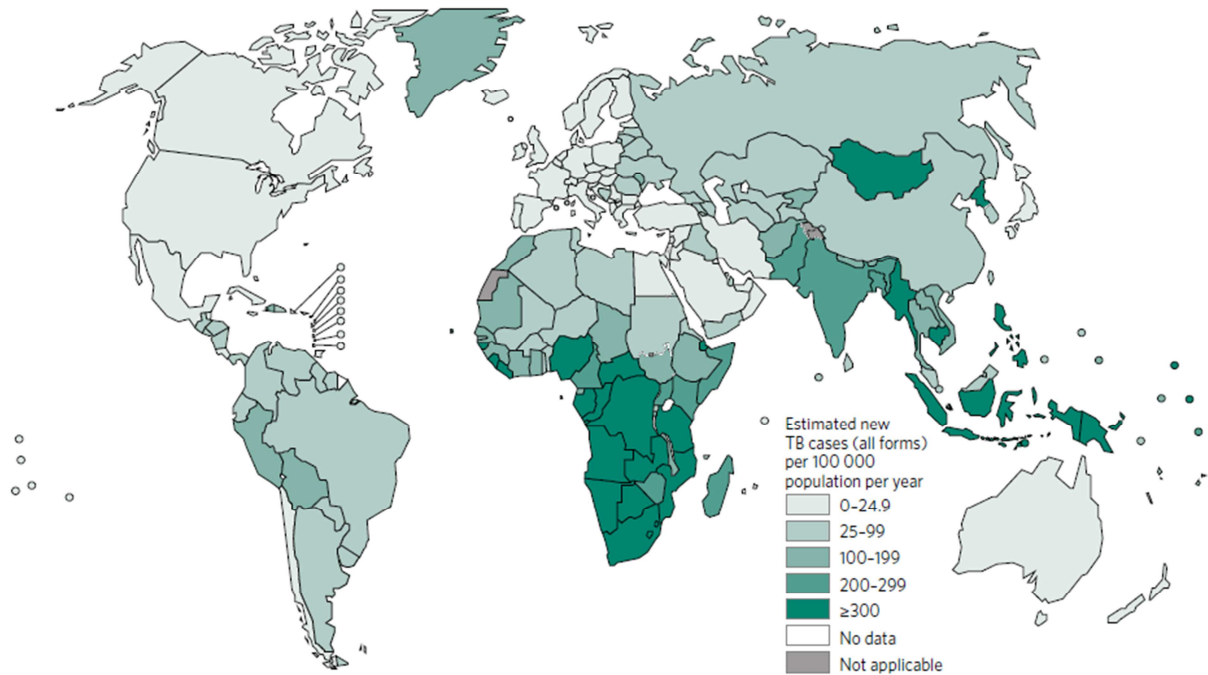
1.3.1. Generalitats

L'epidemiologia de la TB està estretament relacionada amb les condicions socials i econòmiques, i això fa que la prevenció de la malaltia, l'atenció i el seu control siguin reptes encara més desafiants (Raviglione & Sulis, 2016).

Les últimes dades de prevalença mundial de TB parlen d'entre 12 i 16 milions de casos, però hi ha grans diferències geogràfiques arreu del món. El 75% de tots els casos de TB es concentren en un llistat de 22 països en vies de desenvolupament (Adams & Starke, 2013), però la incidència en alguns països desenvolupats també ha crescut en els últims trenta anys (Abubakar, Lipman, Anderson, Davies, & Zumla, 2011; Centers for Disease Control and Prevention, 2005; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; Ríos & Monleón-Getino, 2009; Winston & Menzies, 2012; Zumla, Raviglione, Hafner, & von Reyn, 2013), tot i que sembla tendir de nou a la baixa recentment (World Health Organization, 2016).

Segons l'OMS, s'estima que la incidència anual al món és d'uns 10,4 milions de casos nous de TB, un milió dels quals afectarien a nens (aproximadament el 10% del total). Hi ha sis països que concentren el 60% de la incidència global; són l'Índia, Indonèsia, Xina, Nigèria, Pakistan i Sudàfrica (World Health Organization, 2016). L'epidèmia actual de la TB es troba encara en fase expansiva en molts llocs del món, sobretot a l'Àfrica sub-sahariana, on la co-infecció TB-HIV suposa una emergència de salut (Alimuddin & Zumla, 2011) (**Figura 1**).

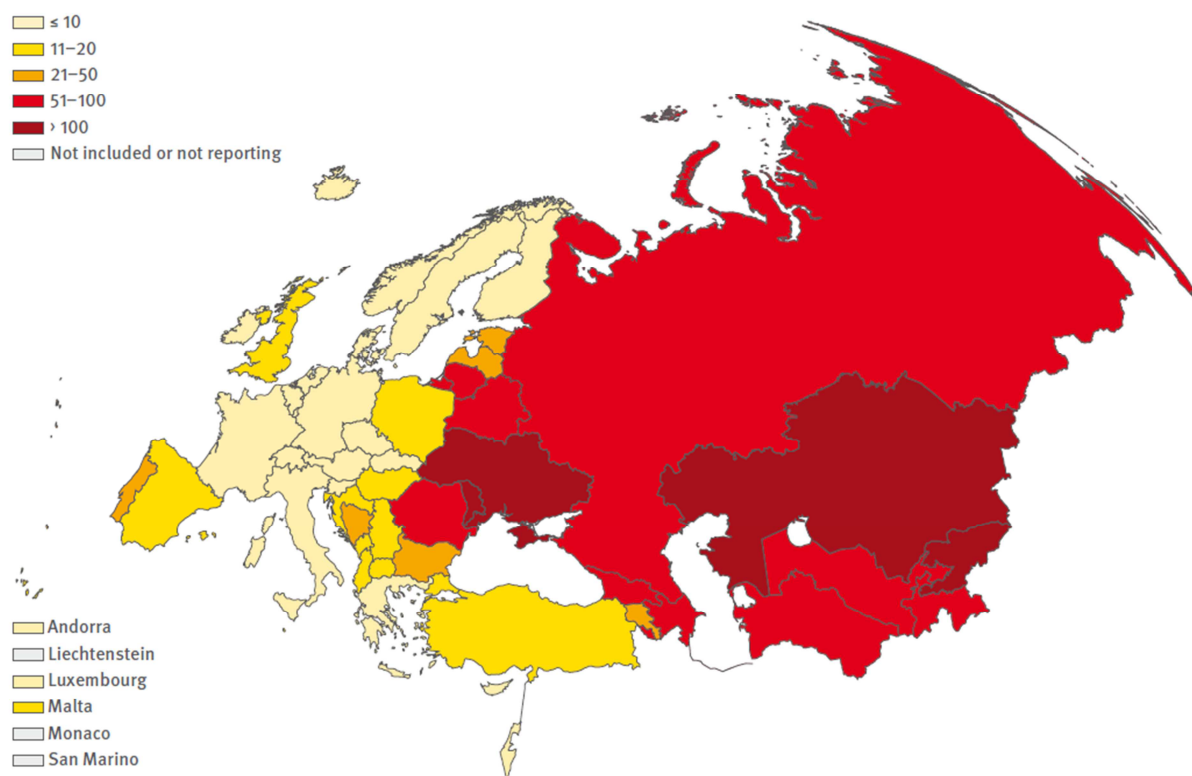
Figura 1. Taxes mundials d'incidència de TB estimades al 2015



Font: OMS. Global Tuberculosis Report 2016

Són considerats països amb baixa incidència de TB aquells que tenen <20 casos de TB per milió d'habitants i any. Aquests països, d'acord amb la nova estratègia de la OMS iniciada al 2015, enfoquen les seves intervencions a assolir un "estat previ a l'eliminació", és a dir, a tenir <10 casos per milió, per a arribar finalment a l'eliminació de la TB com a problema de salut pública (menys d'un cas per milió) (Lönnroth et al., 2015). L'epidemiologia de la TB en la majoria dels països de baixa incidència, es caracteritza per una baixa taxa de transmissió entre la població en general, alguns brots ocasionals, i la concentració dels casos en certes poblacions vulnerables i grups de risc sovint de difícil control, entre els que predominen les persones immigrades (Lönnroth et al., 2015).

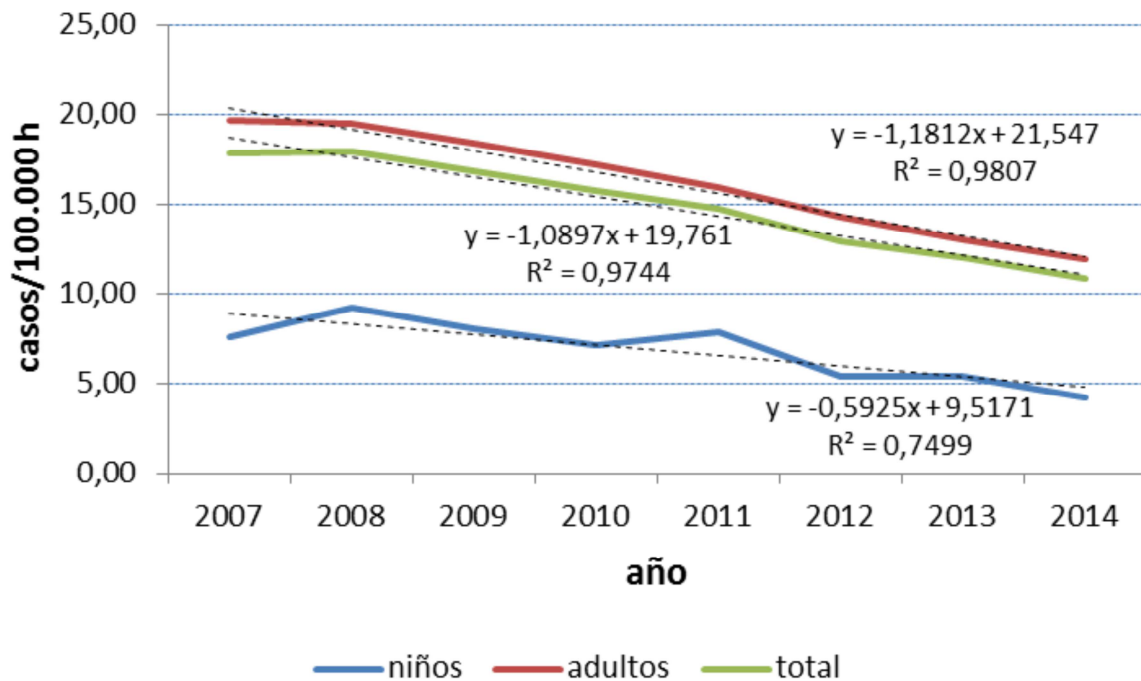
A Europa, no tots els països són considerats de baixa incidència; les taxes més elevades corresponen als països de l'antic bloc de l'Est (antiga Unió Soviètica i ex-Iugoslàvia), seguits de Turquia i Portugal. En contraposició, les taxes d'incidència més baixes es descriuen a les zones de l'oest del Mediterrani, Escandinàvia i Islàndia (Ríos & Monleón-Getino, 2009) (**Figura 2**).

Figura 2. Taxes de notificació de TB als països de la Regió Europea de l'OMS al 2013

Font: Centre europeu per a la prevenció i control de malalties, ECDC / OMS Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm, ECDC 2015

Espanya és un dels països de la Unió Europea amb més casos de TB declarats, tot i un descens mantingut en la taxa d'incidència en els darrers 20 anys (**Figura 3**). La taxa d'incidència, en les últimes dades oficials, publicades al 2014 és de 11,9 casos per 100.000 habitants, amb 5.018 casos notificats, i és sensiblement superior a les taxes d'alguns països veïns d'un nivell socio-econòmic similar (World Health Organization, 2016). La taxa global en homes va ser de 13,2 i en dones de 8,4 casos per 100.000 habitants. En nens, la taxa fou de 4,2 casos per 100.000 habitants. El nombre de casos en menors de 15 anys va ser de 299 (6% del total) l'any 2014, distribuït a parts iguals entre els de 0 a 4 anys i els de 5 a 14. No obstant això, si calculem les taxes, els menors de 4 anys superen en incidència als de 5 a 14 anys (Centro Nacional de Epidemiología, 2015).

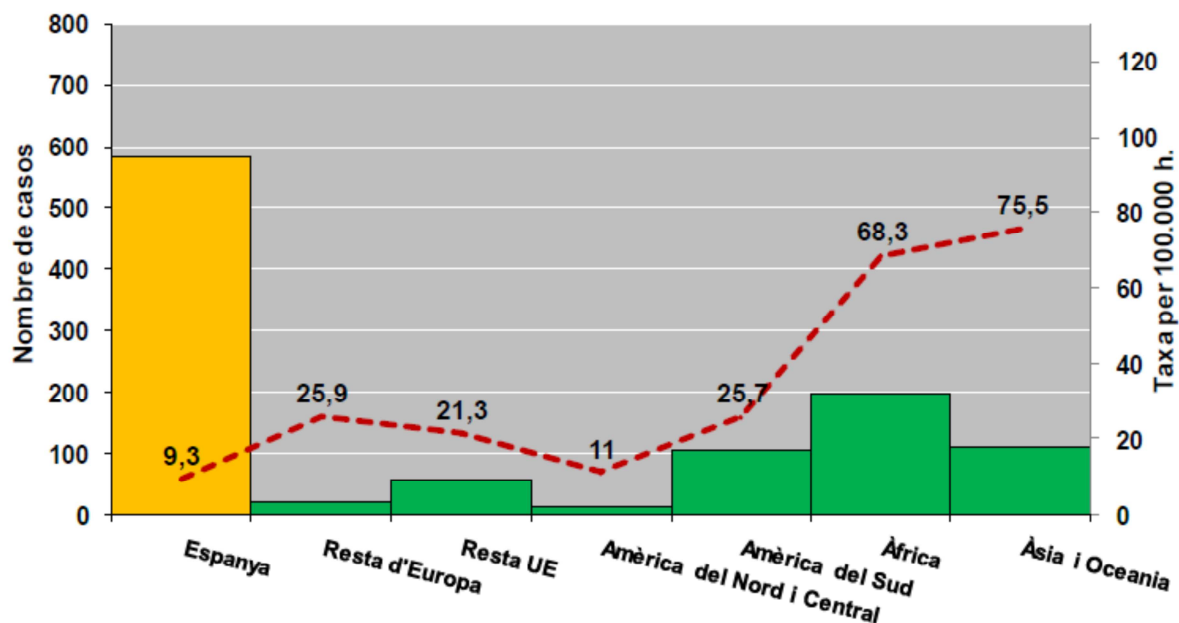
Figura 3. Evolució de les taxes de tuberculosi en nens (<15 anys) i adults a Espanya, 2007-2014



Font: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Elaboració: Centro Nacional de Epidemiología.

A Catalunya, segons la seva Agència de Salut Pública, la taxa d'incidència va baixant lleugerament en els darrers anys però segueix essent una de les més altes d'Espanya i de la Unió Europea, amb 14,4 casos per cada 100.000 habitants a l'any 2015 i 1.078 casos registrats. El 68% de casos es concentren a la Regió Sanitària de Barcelona i el 26% a la mateixa capital catalana. Per gènere, les taxes són del 17,4 i del 11,4 casos per 100.000 habitants en homes i en dones, respectivament. Els casos pediàtrics representen el 8% del total i la taxa de TB pediàtrica és de 7,3 casos per 100.000 habitants. El 46% dels casos són nous, població en la qual la incidència és quatre vegades superior a la de les persones autòctones, 38,8 i 9,3 casos per 100.000 habitants, respectivament (Rodés, Espinilla, & García, 2016) (**Figura 4**).

Figura 4. Incidència de TB en els nouvinguts a Catalunya segons el continent del país de naixement al 2015.



Font: Informe anual 2015. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya.

En nombres absoluts, la TB s'ha reduït un 65% a Espanya des de 1992, quan es va registrar una taxa de 51,9 per 100.000 habitants. Catalunya continua essent, darrere de Galícia, l'autonomia d'Espanya amb la incidència més elevada d'aquesta malaltia (Rodés, Espinilla, & García, 2016).

Mundialment, s'estima que cada any 480.000 nous casos de TB són deguts a soques multi-resistents a fàrmacs i 100.000 més són resistents només a la rifampicina (World Health Organization, 2016). Aquestes resistències són el resultat d'un mal compliment terapèutic, ja sigui a causa de la manca de presa de dosis o al fracàs per completar el total del tractament. La MDR-TB ha afegit encara un nou repte a l'epidèmia de la TB (Kruijshaar et al., 2008; Zumla et al., 2013). De tots aquests casos, els que es diagnostiquen a l'Índia, la Xina i la Federació Russa representen el 45% del total.

L'últim *report* anual publicat per l'OMS ha estimat 1,4 milions de morts per TB l'any 2015, i 0,4 milions més de morts a causa de la malaltia entre les persones que viuen amb l'HIV.

Encara que la mortalitat en general s'ha reduït en un 22% en els últims 15 anys, la TB continua essent una de les 10 causes principals de mort al món (World Health Organization, 2016), i la primera en persones co-infectades per l'HIV (Raviglione & Sulis, 2016).

Les dades epidemiològiques mostren que, malgrat els grans esforços que s'estan realitzant per reduir la incidència de la TB, les diferents estratègies utilitzades encara no han donat els resultats que s'esperaven (Dhedra et al., 2016; Lawn & Zumla, 2011). En aquest sentit, és imprescindible conèixer l'epidemiologia a nivell global, però també a nivell local de la TB, per a accelerar el camí cap al *zero* en noves infeccions, *zero* malalts tuberculosos i *zero* morts per TB (Reid et al., 2015).

1.3.2. L'agent causal i la seva transmissió

La TB està produïda per una micobactèria de la família *Mycobacteriaceae*, de l'ordre dels actinomicets, i que s'anomena *Mycobacterium tuberculosis complex*. Aquest bacil pertany al gènere *Mycobacterium* i engloba diverses espècies: el *M. tuberculosis (MT)*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* i *M. canettii*. Tots ells poden provocar la malaltia, però el més freqüent al nostre medi és el MT (Fauci, 2008).

El MT és una bactèria aeròbia fina, no esporògena, cilíndrica, que medeix de 0,5 a 3 µm de llargada. Aquestes micobactèries no tenyeixen amb el colorant de gram, són neutres, i tampoc canvien de color ni amb l'alcohol ni amb els àcids, essent per tant anomenades bacils àcid-alcohol resistents (BAAR). Aquesta propietat és deguda a la composició de la seva paret cel·lular, on hi tenen gran quantitat d'àcids micòlics, d'àcids grassos de cadena llarga i enllaços creuats, i altres lípids. Aquesta estructura és la causa de l'escassíssima permeabilitat de la paret cel·lular, i per tant, de la resistència que el MT mostra contra la major part dels antibiòtics (Fauci, 2008).

És un microorganisme resistent al fred i molt sensible a la calor i a la llum solar. Té una capacitat de divisió lenta, que és l'origen d'un quadre clínic d'instauració molt lenta. Pel seu creixement, aquest patògen depèn enormement de les condicions ambientals locals, de manera que en situacions determinades, como ara una baixa tensió d'oxigen i un pH àcid,

entra en un estat latent que fa encara més lenta la seva multiplicació, que pot trigar des d'alguns dies fins a molts anys (Fortún, Martín-Dávila, Rodríguez, Navas, & Moreno, 2010).

L'home és el reservori principal de MT, encara que la majoria d'animals també poden ser-ho. De la mateixa manera, el bestiar boví és reservori de *M. bovis*, i el caprí i el boví ho són de *M. caprae*. La resta de micobactèries del complex són minoritàries: *M. africanum* s'ha identificat en alguns casos d'Àfrica oriental, central i occidental; *M. canettii*, rarament a l'est africà; *M. microti*, en rosegadors; i *M. pinnipedii*, tradicionalment en foques i lleons marins de l'hemisferi sud, però també en éssers humans recentment (Fauci, 2008; Mandell, Bennett, & Dolin, 2012).

El mecanisme de transmissió més freqüent de MT és la via aèria, a través de petites gotes aerosolitzades d'1 a 5 micres de diàmetre, que són produïdes pel pacient malalt en activitats quotidianes com la parla, el riure i la tos. Cada goteta porta una càrrega bacil·lar d'entre 1 i 5 bacils (Marcos, Blanco, Yzusqui, Vizuete, & Magallanes, 2014). Aquestes gotes diminutes s'assequen aviat, però les més petites de totes poden quedar suspeses a l'aire durant hores i arribar als alvèols al ser inhalades. Amb cada cop de tos es poden expulsar unes 3000 gotetes contagioses, les mateixes que amb 5 minuts de conversa, mentre que un esternut pot generar-ne un nombre molt superior (Fauci, 2008; Mandell et al., 2012).

Tot i que la via digestiva no sol ser la predominant perquè la pasteurització de la llet és obligatòria, la malaltia per *M. bovis* s'adquireix per la ingesta de llet i derivats contaminats (Marcos et al., 2014). Hi ha altres formes de transmissió possibles com la urogenital, la cutània-mucosa i la transplacentària, encara que aquestes no tenen importància epidemiològica (Fortún, Martín-Dávila, Rodríguez, Navas, & Moreno, 2010).

Hi ha una sèrie de factors de risc alhora de passar de la simple exposició a la infecció pel MT: el grau de contagiositat del pacient, les condicions d'exposició (la durada i la intimitat del contacte), i els factors ambientals (el tipus d'ambient que es comparteix amb ell) (Fauci, 2008; Mandell et al., 2012; Medina, Calero, Álvarez, & Romero, 2010; Mims, Nash, & Stephen, 2008; Spicer, 2009). Els pacients tuberculosos amb esputs que contenen BAAR visibles en el microscopi, és a dir, els pacients bacilífers, són els que tenen més capacitat de propagació. Acostumen a ésser pacients amb TB pulmonar cavitada, o amb TB endobronquial o laríngia, i eliminen esputs que contenen gran quantitat de bacils (10^5 a 10^7

bacils/ml) (Fauci, 2008). Aquesta capacitat infectiva també dependrà de la severitat i freqüència de la tos, el caràcter i volum de les secrecions, el nombre de bacils de la font d'infecció i el rebre o no tractament anti-TB, ja que, dues o tres setmanes de teràpia adequada, redueixen els bacils a les secrecions respiratòries en un 99% (Mandell et al., 2012; Medina et al., 2010).

Els pacients amb TB pulmonar i extrapulmonar amb cultius negatius no mostren pràcticament contagiositat; i els afectats per l'HIV solen presentar menys TB cavitades, pel que solen ser, també, menys contagiosos (Fauci, 2008).

En el nen, la malaltia TB sol desenvolupar-se en les primeres setmanes o mesos després del contagi i s'anomena TB primària. La TB primària normalment afecta els lòbuls inferiors del pulmó i és típic el complex de Gohn (adenopatia, cordó limfangític i nòdul pulmonar), que conté una càrrega bacil·lar molt petita en comparació a les caveres TB dels adults. Aquesta escassa càrrega bacil·lar, juntament amb la poca capacitat d'expectoració del nen (proporcional a l'edat), fan que el nen amb TB rarament sigui considerat contagiós (Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), 2007).

Un dels factors més importants per a la transmissió de la TB és l'ambient. L'apinyament en espais mal ventilats intensifica el contacte amb el malalt i augmenta les possibilitats d'infectar-se (Fauci, 2008; Mims et al., 2008; Spicer, 2009). Analitzant les taxes d'incidència de les grans ciutats europees de més de 500.000 persones, i sobretot en països de baixa incidència, s'observà que allà les taxes eren el doble de la taxa nacional de notificació del mateix país (De Vries et al., 2014). Aquestes dades il·lustren com la TB es concentra en les grans ciutats malgrat les incidències nacionals decaiguin, molt probablement com a resultat de la major concentració de grups de risc. Per tant, el risc d'adquirir la infecció TB depèn principalment de factors exògens (Fauci, 2008).

1.3.3. La diferència entre la infecció tuberculosa latent i la tuberculosi

Es considera ITBL quan l'individu està infectat, i per tant, la prova cutània de la tuberculina o les noves proves de tipus IGRA (*interferon gamma release assays*) donen un resultat positiu,

però el pacient no presenta símptomes de malaltia i la radiografia de tòrax és normal (Fauci, 2008; Mims et al., 2008; Spicer, 2009; Zumla et al., 2013).

Un cop l'individu està infectat, el risc de presentar o no la malaltia depèn sobretot de factor endògens com la predisposició natural a la malaltia, l'eficàcia funcional de la immunitat cel·lular i l'edat (Fauci, 2008).

Des del punt de vista epidemiològic, el pacient infectat sense malaltia activa (ITBL) té una gran importància perquè és el reservori més important de MT. Aquesta població no és contagiosa però és portadora de bacils, i per tant, susceptible de desenvolupar la malaltia, fins que la persona mor (Fortún, Martín-Dávila, Rodríguez, Navas, & Moreno, 2010).

En més del 90% de les persones infectades per MT, el bacil es manté quiescent, en la forma clínica que anomenem ITBL. El risc de desenvolupar malaltia activa s'estima en aproximadament el 5% en els primers 18 mesos després de la primoinfecció i aproximadament un 5% addicional la resta de la vida. S'estima que 2 bilions de persones arreu del món tenen ITBL i estan potencialment en risc de reactivació (Zumla et al., 2013).

En termes generals, es calcula que fins a un 10% de les persones infectades finalment desenvoluparan la TB activa en algun moment de la seva vida (Fauci, 2008; Mandell et al., 2012).

Quan la malaltia clínica apareix poc temps després de la primoinfecció es classifica com a TB primària, i és molt comuna en nens de fins a 4 anys d'edat i en individus immunodeprimits. Aquesta TB primària pot ser greu i disseminada, però generalment no associa alta contagiositat (Fauci, 2008; Mandell et al., 2012; Mims et al., 2008).

La majoria d'individus amb ITBL que finalment desenvoluparà la malaltia, ho fa durant el primer i segon any després d'adquirir la infecció, tot i que el bacil pot reactivar-se fins i tot molts anys després de la primoinfecció. Aquesta forma clínica s'anomena TB secundària o post-primària, i generalment associa cavitats pulmonars que contenen bilions de bacils de MT, raó per la qual és més contagiosa que la TB primària (Fauci, 2008; Mims et al., 2008; Spicer, 2009).

1.3.4. Grups de risc

Un factor molt important que influeix en el risc d'emmalaltir és l'edat (Adams & Starke, 2013; Fauci, 2008; Moreno-Pérez et al., 2010; Newton, Brent, Anderson, Whittaker, & Kampmann, 2008; Shingadia, 2012).

Els nens d'edats primerenques (menors de 5 anys) són una població molt més vulnerable a la TB.

Els nens petits mostren un major risc de progressió de la infecció a la malaltia, aproximadament un 40%, xifra molt superior al 10% estimat en els adults. A més, la TB sovint progressa més ràpidament, i quan es presenta ho fa en les formes més greus, com ara la TB miliar o la TB de sistema nerviós central, que solen associar major morbiditat i mortalitat (Graham et al., 2006; Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), 2007; Santiago-García et al., 2016; Shingadia, 2012).

D'entre les persones amb ITBL, la incidència de TB també és més elevada al final de l'adolescència i als inicis de l'edat adulta; la fisiopatologia de la TB en aquest grup etari és encara incerta (Fauci, 2008; Graham, 2011; Kaur, 2013; Lawn & Zumla, 2011; Swaminathan & Rekha, 2010).

El risc d'emmalaltir també és superior en la població d'edat avançada, sobretot en els majors de 65-70 anys, degut possiblement al deteriorament de la immunitat i a la coexistència d'altres malalties (Fauci, 2008; Fortún, Martín-Dávila, Rodríguez, Navas, & Moreno, 2010).

Hi ha diverses malalties que afavoreixen el desenvolupament de la TB activa. Dins d'aquest grup, el risc més elevat és, sens dubte, en els individus infectats per l'HIV (Mims et al., 2008; Spicer, 2009). També mostren major risc les persones en tractaments immunosupressors o immunodeficiències primàries, les post-trasplantades de ronyó o cor, amb derivacions jejunals o gastrectomies, amb patologia pulmonar subjacent com la silicosis o el tabaquisme important, amb insuficiència renal crònica, amb diabetis i amb consum de drogues per via parenteral.

1.4. CLÍNICA

La virulència de la malaltia depèn de la paret cel·lular de MT, les característiques intracel·lulars i la resistència a les defenses de l'hoste; mentre que la patogènia és la mateixa en tots els teixits, però varien les manifestacions clíniques segons els òrgans afectats (Spicer, 2009).

Un cop inhalat o ingerit, el bacil és fagocitat pels macròfags, es multiplica i es dissemina als ganglis limfàtics regionals. El dany en els teixits és degut als tubercles, que són estructures d'inflamació granulomatosa formades per cèl·lules epitelioides i cèl·lules gegants multinucleades (de Langhans). En els tubercles s'hi produeix una necrosi central caseïficant, d'aspecte *formatjat*, la qual donarà lloc a les caverne. Aquestes lesions poden ser locals o sistèmiques (Spicer, 2009).

El quadre clínic clàssic de malaltia TB pulmonar consisteix en afectació de l'estat general amb pèrdua de pes, astènia, anorèxia, febrícula o febre generalment vespertines, i sudoració nocturna. Entre un 10 i un 20% dels casos de malaltia TB es presenten de manera assintomàtica, només per troballes radiològiques (Marcos et al., 2014; Zumla et al., 2013).

Segons la localització de la malaltia les formes de presentació clínica poden variar:

En la TB pulmonar pot no haver-hi correlació entre l'extensió de la malaltia i la magnitud dels símptomes. Dels símptomes pròpiament pulmonars, el més freqüent és la tos, que pot ser seca o productiva, amb expectoració mucosa, purulenta, i en ocasions, hemoptoïca (Medina et al., 2010). La dispnea es presenta només quan la TB està molt estesa. Sovint, una forma d'inici és la pneumònia tuberculosa, un quadre semblant a la pneumònia bacteriana típica (Mandell et al., 2012; Mims et al., 2008).

La TB ganglionar és la forma de TB extrapulmonar més freqüent. Apareix una tumefacció indolora, ben delimitada, de localització predominantment cervical o supraclavicular, anomenada escròfula. Si la malaltia progressa, poden arribar a observar-se signes inflamatoris locals i trajectes fistulosos que drenen material caseós (Medina et al., 2010).

En la TB pleural, els símptomes acostumen a ser febre i dolor toràcic de característiques pleurítiques, tos seca, deteriorament de l'estat general, pèrdua de pes, astènia i dispnea

progressiva. La mida del vessament pleural no en condiciona el pronòstic. És la segona forma més freqüent de TB extrapulmonar. Aquesta forma de presentació és més comuna en adults joves (Gui & Xiao, 2014).

En la TB genito-urinària, els símptomes més freqüents són la polaquiúria, la disúria, l'hematúria i el dolor, acompanyats de piúria amb cultius negatius. La TB genital en homes pot cursar amb orquitis i prostatitis, mentre que en dones ho fa amb dolor pèlvic, alteracions menstruals i problemes de fertilitat (Martínez, Mateos, Blanch, Salinas, & García, 2010).

En la TB òsteo-articular, l'afectació més típica és la de la columna vertebral, el denominat mal de Pott, que implica sobretot a la zona lumbar o dorsal. La localització cervical és més infreqüent però presenta unes seqüeles més greus. Els cossos vertebrals són especialment vulnerables a la infecció perquè tenen un major flux sanguini. Es pot presentar artritis tuberculosa en el maluc i el genoll, monoarticular i en forma de dolor. La tumefacció es pròpia de les articulacions perifèriques (Martínez et al., 2010; Ratnappuli et al., 2015).

La TB del sistema nerviós central sol presentar tres formes clíniques: meningitis, tuberculoma i aracnoïditis tuberculosa espinal, tot i que, la primera és la més habitual en països de baixa endèmia TB. Cursa primerament amb anorèxia, malestar general, cefalea, i després amb vòmits, alteració del nivell de consciència, rigidesa de clatell, convulsions i hidrocefàlia (Ducomble et al., 2013)

En la TB laríngia, hi ha canvis en la veu i posteriorment afonia, odinofàgia, i sovint malaltia pulmonar associada; és una forma de presentació molt contagiosa. Mentre que les TB pericàrdica i peritoneal són molt infreqüents, i cursen amb granulomes en el pericardi la primera, i dolor abdominal, ascitis, febre i pèrdua de pes, la segona (Mandell et al., 2012).

Finalment, la TB disseminada (o miliar) és pròpia del pacient amb una immunitat afectada: individus infectats per l'HIV, en tractament immunosupressor o els nens menors de 2 anys. Es produeix una disseminació hematògena del MT que cursa amb pèrdua de pes, anorèxia, febre, sudoració nocturna i mal estat general, però la clínica és molt variada i pot arribar a presentar-se de manera aguda en forma de shock sèptic, fallada multiorgànica o distrés respiratori. És, possiblement, la forma més greu de presentació de la TB (Mims et al., 2008; Spicer, 2009).

1.5. DIAGNÒSTIC

Els símptomes i signes clínics inicials de la TB pulmonar són insidiosos i sovint poc explícits, i no permeten diferenciar-la d'altres quadres patològics, i això provoca retards en el diagnòstic i l'inici del tractament. A Espanya, la demora mitjana del diagnòstic de la TB és d'uns 3 mesos, considerant-se acceptable un temps no superior a 3 setmanes (Medina et al., 2010). Aquest retard provoca un augment de la morbiditat, major risc de seqüeles i de contagi a altres persones.

1.5.1. Diagnòstic de la infecció tuberculosa latent

El test diagnòstic principal de la ITBL és la prova de la tuberculina realitzada mitjançant la tècnica de Mantoux. Es tracta d'una reacció d'hipersensibilitat retardada (de tipus IV) als antigens de MT administrats en persones amb ITBL (Calero, Medina, Romero, & Álvarez, 2010).

La prova es realitza injectant intradèrmicament proteïna derivada purificada (PPD) de MT. Es detecta la resposta immunitària a partir de la induració palpable en el punt de la injecció intradèrmica, a les 48-72 hores de l'administració. No hi ha un consens internacional sobre la mida d'aquesta induració per a ésser considerada positiva (Lardizabal & Reichman, 2017), a Espanya es considera positiva una induració ≥ 5 mm en l'edat pediàtrica (Calero, Medina, Romero, & Álvarez, 2010; García, Barrio, Águila, & Rodríguez, 2010). Tanmateix, la prova de la tuberculina presenta una especificitat baixa (falsos positius a causa de la vacunació prèvia amb el bacil Calmette-Guérain (BCG) o a l'exposició prèvia a micobacteris ambientals) i una sensibilitat també baixa (falsos negatius, particularment en nens i individus immunodeprimits) (Lardizabal & Reichman, 2017; Shingadia, 2012; Shingadia & Novelli, 2008). A més, el test no diferencia la malaltia activa de la ITBL, pel què són necessàries manifestacions clíniques o radiològiques per a establir el diagnòstic de TB (Marcos et al., 2014).

En les persones vacunades amb la vacuna BCG no es pot discernir amb seguretat absoluta si la reacció és deguda a la infecció per MT o és un record de la vacuna, és per això, que en els

darrers 15 anys s'estan utilitzant els tests IGRA (*interferon gamma release assays*) en sang (Marcos et al., 2014; Shingadia, 2012). Els tests IGRA es basen en la determinació *in vitro* dels nivells sanguinis d'interferon- γ (INF- γ) produïts pels limfòcits T davant de l'estimulació per antígens específics de MT, absents en la majoria de micobacteris atípics i en les soques que conté la vacuna BCG. Són, per tant, més específics que la tuberculina, ja que disminueixen els falsos positius produïts per la vacuna BCG. Malgrat tot, tampoc ofereixen millores substancials en la sensibilitat per al diagnòstic d'ITBL respecte a la prova de la tuberculina (Shingadia, 2012). Actualment es disposa de dues proves comercialitzades, el QuantiFERON-TB i el T-SPOT-TB, i ambdós tenen un cost elevat (Marcos et al., 2014).

En alguns països de baixa endèmia tuberculosa, s'han implantant protocols de salut d'entrada al país que inclouen la realització de proves diagnòstiques de TB a aquelles persones que provenen de països d'alta incidència tuberculosa. La majoria d'estudis coincideixen en la importància de dur a terme aquests cribatges per a la detecció precoç d'individus amb ITBL (Abubakar, Griffiths, & Ormerod, 2012; Brassard, Steensma, Cadieux, & Lands, 2006; Kruijshaar et al., 2013; Mulder, Klinkenberg, & Manissero, 2009; Zenner et al., 2013).

1.5.2. Diagnòstic de la tuberculosi

La clínica i l'anamnesi són els elements essencials en qualsevol procés diagnòstic, però adquireixen especial importància en el cas de la TB per les seves manifestacions sovint inespecífiques, i aconseguen el seu valor màxim en pediatria, amb la recollida de les dades de la família, els adults convivents, i l'entorn i l'habitatge, entre altres (Mandell et al., 2012; Moreno-Pérez et al., 2010). Òbviament, una exploració física exhaustiva és també fonamental per a aproximar-nos al diagnòstic.

En funció de la presentació clínica de la malaltia, ens podem ajudar també de les proves radiològiques. Així, en la TB pulmonar, la malaltia pot presentar manifestacions radiològiques molt variades, però el complex de Gohn en la TB primària del nen i les caveres TB apicals en l'adult en són les troballes més freqüents. En la TB extrapulmonar, en funció del tipus de malaltia, s'indicaran unes o altres proves d'imatge (ecografia, tomografia

computeritzada, ressonància magnètica, etc.). Les troballes histològiques, típicament la inflamació de tipus granulomatós, també poden ser útils, però impliquen la necessitat d'una biòpsia, que no sempre és possible.

Tanmateix, la confirmació de la TB precisa sempre d'estudis microbiològics que identifiquin a MT. En el pacient pediàtric, sovint la malaltia TB no es pot confirmar microbiològicament.

La bacil·loscòpia, o examen microscòpic directe, de les mostres d'esput obtingudes de les vies respiratòries, a la cerca de BAAR mitjançant la utilització de la tècnica de Ziehl-Neelsen o les de fluorescència amb auramina i rodamina, segueix essent la base del diagnòstic microbiològic de la TB (Medina et al., 2010). Com que l'eliminació de bacils en secrecions respiratòries és irregular, cal estudiar com a mínim 3 mostres de bona qualitat obtingudes en dies diferents (Marcos et al., 2014).

És una tècnica senzilla, ràpida i de molt baix cost, que a més detecta els pacients més contagiosos. És important destacar, però, que hi pot haver presència de BAAR i no específicament de MT, de la mateixa manera que, la no observació de BAAR tampoc descarta el diagnòstic de TB (Marcos et al., 2014; Medina et al., 2010). La confirmació microbiològica precisa d'un cultiu positiu a MT, que sol trigar habitualment entre 3 i 6 setmanes, i que permet l'estudi fenotípic de la sensibilitat antimicrobiana de la soca. La sensibilitat de la bacil·loscòpia en les mostres extrapulmonars és més baixa (0-40%) a causa de la naturalesa poc bacil·lífera de la malaltia localitzada fora del pulmó (Shingadia, 2012). A més, tampoc no diferencia els micobacteris atípics del MT (Mehta, Raj, Singh, & Khuller, 2012)

Els mètodes moleculars, sobretot els de reacció en cadena de la polimerasa (PCR), permeten un diagnòstic microbiològic confirmatori abans de 72 hores amb una mostra mínima, però són econòmicament més costosos i estan menys estandaritzats.

1.6. VACUNACIÓ

Actualment hi ha una dotzena de noves vacunes en assaigs clínics per a la prevenció de la TB, de moment totes elles encara en fase pre-experimental (Rao et al., 2017; Yuan et al., 2015).

La majoria intenten potenciar la immunitat humoral, però això no és fàcil a causa de la dificultat d'obtenir anticossos protectors contra la TB d'una manera fiable (Prados-Rosales et al., 2017). Per tant, de moment, l'única vacuna disponible per a la TB és la de la soca BCG.

Aquesta vacuna va deixar d'utilitzar-se de forma rutinària a Espanya l'any 1974. Es tracta d'una vacuna a partir de *M. Bovis* modificat, no de MT, i la immunitat que confereix no és complerta (Macip, 2010). Encara que el BCG protegeix contra les formes disseminades i greus de la malaltia en els nens petits, i això és útil en poblacions amb alta endèmia tuberculosa, la seva protecció disminueix amb l'edat després de la immunització neonatal, i no impedeix la reactivació de la ITBL en l'edat adulta (Yuan et al., 2015). La seva seguretat en la població infectada pel HIV també ha estat posada entredit. Tanmateix, al ser l'única disponible, se n'administra una dosi al néixer a la gran majoria de països de baixa renda on la TB és encara endèmica.

1.7. TRACTAMENT ANTITUBERCULÓS

1.7.1. Tractament de la infecció tuberculosa latent

Des de mitjans del segle XX, disposem d'antibiòtics per al tractament de la ITBL i de la malaltia TB. El propòsit de tractar la ITBL és evitar que la infecció progressi a malaltia (Laínez, Martínez, Costa, & Rodríguez, 2010).

Actualment, el fàrmac d'elecció pel tractament de la ITBL és la isoniazida (INH), en pautes de monoteràpia de 6-9 mesos (Laínez et al., 2010; Lobue & Menzies, 2010). El seu principal efecte advers és l'hepatotoxicitat, i la ingesta concomitant d'alcohol, un factor de risc afegit per a desenvolupar-la.

La seva eficàcia gira entorn del 90% si l'adherència al tractament és correcta durant tot el temps de tractament. El tractament òptim en l'adult consisteix en l'administració de dosis de 5mg/kg al dia sense superar els 300 mg durant 9 mesos (270 dosis) (Laínez et al., 2010; Lobue & Menzies, 2010). Malgrat això, pels pacients amb dificultats en el compliment poden utilitzar-se règims més curts (6 mesos, 180 dosis), o fins i tot, la seva administració dos cops a la setmana, mitjançant el tractament directament observat (TDO), en dosis de 15 mg/kg

(màxim 900 mg, de 25 a 78 dosis totals) (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Codecasa et al., 2013; Getahun et al., 2015; Laínez et al., 2010; Lobue & Menzies, 2010).

La rifampicina (RIF) té una eficàcia similar a la INH. Està indicada en aquells pacients que no toleren la INH o en els que s'han infectat amb soques de TB resistent a la INH. S'administra diàriament en dosis de 10 mg/kg, màxim 600 mg, durant 4 mesos (120 dosis totals). El seu principal inconvenient són les freqüents interaccions amb altres fàrmacs (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Codecasa et al., 2013; Getahun et al., 2015; Laínez et al., 2010; Lobue & Menzies, 2010), però varis estudis han conclòs que escurçar la durada del règim terapèutic en pot millorar el compliment (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; McClintock et al., 2017).

Altres pautes alternatives són les combinades: INH més RIF, que té una eficàcia similar a les anteriors, però que escurça el tractament a 3 mesos (Laínez et al., 2010; Lobue & Menzies, 2010); i també la RIF més pirazinamida (PZA), que mostra una excel·lent eficàcia (Lobue & Menzies, 2010), però que associa un alt risc d'hepatotoxicitat (Laínez et al., 2010; Sharma, Sharma, Kadiravan, & Tharyan, 2014).

A finals de 2011, els Centres per al Control i Prevenció de Malalties (CDC) d'Estats Units van recomanar un nou règim per al tractament de la ITBL que consisteix en 3 mesos d'INH i rifapentina setmanals (12 dosis en total), i ara s'ha confirmat que les taxes de compliment terapèutic estant essent majors que amb els 9 mesos d'INH (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; McClintock et al., 2017) i que els pacients presenten menys hepatotoxicitat, tot i que la interrupció del tractament a causa d'altres esdeveniments adversos és més alta que amb la INH en monoteràpia (Sharma et al., 2014).

1.7.2. Tractament de la tuberculosi

El tractament de la TB es basa en una combinació de fàrmacs bactericides i esterilitzants durant un mínim de 6 mesos. Actualment, hi ha varis règims de tractament però cap és l'ideal, a causa de seva durada i de la toxicitat que poden causar (Lienhardt et al., 2017).

Actualment a Espanya, quan s'ha establert el diagnòstic de TB, el tractament de primera línia consisteix en una combinació de 4 fàrmacs: INH, RIF, PZA i etambutol (EMB), tant en adults

com en nens, en una fase d'inducció de 2 mesos, que després ha de ser completada amb una segona fase de manteniment amb biteràpia (INH més RIF) durant 4 mesos en la majoria dels pacients. El tractament complert té una durada mínima de 6 mesos i una taxa de curació de la malaltia d'aproximadament el 90%. Es tracta del tractament anti-TB estàndard per a la TB sensible als fàrmacs, i s'utilitza arreu del món (Lienhardt et al., 2012; Maitre et al., 2017). Aquest tractament és encara massa llarg i aquesta és una de les causes que propicia l'abandonament del tractament (Zumla et al., 2015).

El tractament incomplet o inadequat pot desencadenar resistència als fàrmacs en el cas índex i, potencialment, en els casos secundaris de TB infectats per aquesta persona (Lew, Pai, Oxlade, Martin, & Menzies, 2008; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; Stagg et al., 2016; Zumla et al., 2014).

1.7.3. Tractament de la tuberculosi multi-resistent

La MDR-TB planteja un desafiament immens per al control de la malaltia TB (American Thoracic Society, CDC, 2003; Burki, 2016; Centro Nacional de Epidemiología, 2015; Lönnroth & Raviglione, 2008; Mancuso, Diffenderfer, Ghassemieh, Horne, & Kao, 2016; Suthar, Zachariah, & Harries, 2016; World Health Organization, 2016). S'entén per MDR-TB una forma de TB causada per soques resistents com a mínim a la INH i a la RIF, fàrmacs que ja no es podran utilitzar en el tractament. Les pautes terapèutiques alternatives són menys eficaces, més tòxiques, impliquen una major durada del tractament i uns costos més elevats, i sobretot pitjors resultats que el tractament estàndard pel què fa a taxes de curació (Lienhardt et al., 2017). Els primers casos de MDR-TB van descriure's a la dècada del 1990, però posteriorment s'observà que un 10% d'aquests pacients també presentaven resistències als principals fàrmacs anti-TB de segona línia, les fluoroquinolones i els aminoglucòsids. Aquestes soques són definides com a extremadament resistents (XDR-TB) (Maitre et al., 2017).

La prevalença de la resistència als medicaments d'aleshores ençà ha anat augmentant de forma constant (Pontali, Matteelli, & Migliori, 2013). Globalment, el 3,3% de nous casos de TB i el 20% de casos de retractament són causats per soques MDR-TB, i d'aquests, el 9,7%

són XDR-TB. El país europeu amb la major prevalença de casos de MDR-TB és Bielorússia (amb un 34% en casos nous i un 69% en els casos de retractament) (Pontali, Sotgiu, D'Ambrosio, Centis, & Migliori, 2016).

Si la soca només és resistent a INH, no hi ha consens sobre els millors règims de tractament. Semblaria que allargar la durada del tractament amb rifampicina podria ser la millor opció (Stagg et al., 2016), encara que calen més assaigs randomitzats per comparar els diferents règims anti-TB per a avaluar-ne la mortalitat, les taxes de curació, les de recaiguda i els efectes adversos (Stagg et al., 2016).

Per a la MDR-TB i la XDR-TB, després de més de 40 anys sense la introducció de cap nou fàrmac anti-TB, s'han desenvolupat recentment nous medicaments (Lienhardt et al., 2012). El delamanid i el bedaquiline, combinats en nous règims, donen esperances de millorar les taxes de curació (Gler et al., 2012; Pontali et al., 2013; Pym, Diacon, Tang, & Al, 2016). Aquests dos medicaments són recomanats per l'OMS per al tractament de la MDR-TB i de la XDR-TB (World Health Organization, 2013, 2014b).

1.8. ESPECIFICITATS DE LA TUBERCULOSI EN EL NEN

A l'edat pediàtrica, hi ha dificultats afegides molt importants al voltant de la TB que inclouen: una major probabilitat de progressió des de la ITBL a la TB, unes formes de presentació més greus de la malaltia, i majors dificultats diagnòstiques i terapèutiques (Moreno-Pérez et al., 2010).

1.8.1. Formes de presentació clínica de la malaltia

En els nens menors de 5 anys, hi ha una major possibilitat de progrés de la ITBL a la malaltia activa (un 10% en els adults i un 40% en nens), generalment poques setmanes després de la primoinfecció i, a més, aquesta s'associa més freqüentment a les formes més greus, com ara la miliar i la meníngia (Adams & Starke, 2013; Ducomble et al., 2013; Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), 2006; Moreno-Pérez et al., 2010; Santiago-García et al., 2016). A part d'aquesta major morbiditat, també

augmenta la taxa de mortalitat respecte als adults. El risc de patir la malaltia i la gravetat d'aquesta són inversament proporcionals a l'edat del nen, és a dir, quan més jove és el nen, més gran és el risc d'emmalaltir.

Dins de l'edat pediàtrica (0-18 anys), però, cal considerar les diferències entre els diversos rangs d'edat. Les manifestacions clíniques de la TB pulmonar primària tendeixen a diferenciar-se segons l'edat: els lactants i els adolescents solen mostrar una major expressivitat clínica que no pas els nens en edat escolar, en els quals sovint la malaltia és silent (50-60% dels casos) i el diagnòstic és radiològic (Moreno-Pérez et al., 2010).

Tot i que, poques vegades els nens amb TB són bacil·lífers, el diagnòstic i tractament de l'exposició a la TB bacil·lífera i de la ITBL, faciliten una vigilància propera dels nuclis familiars que assegura un rigorós estudi de contactes, i potencialment evita formes greus de TB (Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), 2005). És a dir, la importància epidemiològica del nen rau en què es converteix en el *cas sentinella* d'un adult bacil·lífer (Newton et al., 2008)

1.8.2. Diagnòstic

El diagnòstic de la TB infantil és tot un repte (Debes et al., 2017; Moreno-Pérez et al., 2010; Shingadia, 2012; Shingadia & Novelli, 2008; Swaminathan & Rekha, 2010). La naturalesa escassament bacil·lífera dels nens petits i les dificultats de recollida de mostres d'esput obstaculitzen el diagnòstic. El cultiu de micobacteris n'és el *gold standard*, però en nens només proporciona la confirmació microbiològica en el 30-40% dels casos de TB pulmonar, i es poden haver d'esperar fins a 6 setmanes per obtenir-ne el resultat (Chiang, Swanson, & Starke, 2015; Debes et al., 2017). En els esputos dels nens, s'identifiquen els BAAR en menys d'un 15% dels casos (Debes et al., 2017; Swaminathan & Rekha, 2010). En conseqüència, el diagnòstic de la TB activa en els nens poques vegades es confirma microbiològicament (Moreno-Pérez et al., 2010; Swaminathan & Rekha, 2010). Tot i que les proves diagnòstiques basades en PCR recentment desenvolupades, tenen una sensibilitat i especificitat força elevades quan es realitzen en mostres d'esput dels adults, el seu rendiment en els nens

segueix essent sub-òptim (Debes et al., 2017; Moreno-Pérez et al., 2010; Newton et al., 2008; Shingadia, 2012; Swaminathan & Rekha, 2010).

Donada la dificultat per obtenir mostres d'esput o d'esput induït en els nens més petits, l'aspiració de suc gàstric abans de llevar-se al matí és el principal sistema d'obtenció de mostres per cultiu en l'edat pediàtrica (Adams & Starke, 2013; Shingadia, 2012). En la majoria de presentacions de TB extra-pulmonar, la càrrega bacil·lar en les mostres biològiques accessibles és encara menor i la possibilitat de confirmar el diagnòstic en el nen és també baixa (Shingadia, 2012).

En el nen, els IGRA no ofereixen millores substancials en la sensibilitat respecte a la prova de la tuberculina per al diagnòstic de la malaltia activa (Hertting & Shingadia, 2014; Moreno-Pérez et al., 2010; Shingadia, 2012), i en algunes sèries, tampoc ofereixen una major sensibilitat que els cultius (Chiang et al., 2015). Per tant, cal potenciar la investigació en proves de diagnòstic de la TB enfocades als nens (Hertting & Shingadia, 2014; Santiago-García et al., 2016).

1.8.3. Quimioprofilaxi primària

Un 50% dels lactants i un 15% dels nens més grans amb ITBL que no reben quimioprofilaxi, desenvoluparan la malaltia dins dels dos primers anys post-infecció. Per tant, és fonamental identificar els nens en risc de TB a través dels estudis de contactes (Shingadia & Novelli, 2008). Així, en el nen petit (habitualment en el menor de 5 anys) que ha estat en contacte proper amb un pacient bacil·lífer, i que roman asimptomàtic, i amb una prova de tuberculina i/o test IGRA negatiu, es recomana iniciar quimioprofilaxi primària (QP) anti-TB (SEIP 2006). Les reaccions d'hipersensibilitat tipus IV, en què es basen la prova de tuberculina i els tests IGRA, poden trigar de 8 a 12 setmanes a positivitzar després de la primoinfecció; aquest temps s'anomena període finestra i és el que justifica la QP. Si passat aquest temps, el pacient roman asimptomàtic i la prova diagnòstica persisteix negativa, es podran aturar els anti-TB i considerar al pacient definitivament no infectat.

El fàrmac d'elecció per a la QP és la INH en monoteràpia.

1.8.4. Quimioprofilaxi secundària i tractament de la tuberculosi

El tractament per a la ITBL o quimioprofilaxi secundària segueix sent un punt clau en el control de la TB en els països on hi ha una baixa prevalença (Hertting & Shingadia, 2014). El fàrmac d'elecció per a la quimioprofilaxi secundària és la INH durant 6 -9 mesos, i la seva eficàcia terapèutica és superior al 95% (SEIP 2006). Hi ha pautes alternatives igualment eficaces. A Espanya, en pediatria, un 50% de prescriptors utilitza la INH durant 9 mesos, un 30% durant 6 mesos, i un 20% la pauta combinada d'INH més RIF durant 3 mesos (Piñeiro, Santiago, Fernández, et al., 2016).

El tractament de la TB en els nens és similar al dels adults. Els règims de tractament de curta durada amb múltiples fàrmacs s'han consolidat com a tractament estàndard de forma universal (Ramachandran, Hemanth Kumar, & Swaminathan, 2011; World Health Organization, 2014a). El tractament estàndard per a la majoria de les formes de TB pulmonar i extrapulmonar consisteix en 6 mesos de teràpia combinada, els primers dos mesos amb INH, RIF, PZA i EMB, per seguir amb INH i RIF durant quatre mesos més (Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), 2007; Swaminathan & Rekha, 2010; World Health Organization, 2014a), però és el correcte compliment del tractament el que en determina l'èxit o el fracàs (Hertting & Shingadia, 2014).

En els nens, el TDO està recomanat per l'OMS i pels CDC en tots els casos, a regions d'alta o baixa endèmia tuberculosa. A Espanya, a la pràctica assistencial no s'utilitza de manera generalitzada, fonamentalment per una qüestió de recursos insuficients (Centers for Disease Control and Prevention, 2005; World Health Organization, 2014a).

1.8.5. Dosificació i presentacions dels fàrmacs

Ja ho afirmava fa més de 100 anys el Dr. Abraham Jacobi, el pare de la pediatria d'Amèrica, que va reconèixer la importància d'una farmacoteràpia apropiada per l'edat infantil i va escriure: "La pediatria no s'ocupa dels homes i les dones en miniatura, amb dosis reduïdes, ni de la mateixa classe de malaltia en cossos més petits, sinó que té entitat pròpia i futur" (Kearns et al., 2003).

Malgrat hi ha un consens en els fàrmacs d'elecció per al tractament de la TB en nens, no n'hi ha pel que fa a les dosis que cal utilitzar. Hi ha variacions considerables en les recomanacions nacionals respecte als fàrmacs anti-TB (Ramachandran et al., 2011). Les dosis per a nens es basen en el pes corporal, i sovint s'extrapolen dels estudis de farmacocinètica realitzats en adults (Ramachandran et al., 2011). Estudis recents han demostrat que aquests càlculs no serien correctes perquè els nens requereixen dosis en mg/kg de pes corporal més altes de fàrmacs anti-TB que els adults per a assolir les mateixes concentracions del fàrmac en sèrum (Bekker et al., 2016; Donald, Maher, Maritz, & Qazi, 2006; Kearns et al., 2003; Ramachandran et al., 2011; Thee et al., 2011). El creixement humà no és un procés lineal; l'edat va associada a canvis en la composició corporal, la capacitat metabòlica i la funció dels òrgans (Kearns et al., 2003). Malauradament, són molt pocs els estudis disponibles de farmacocinètica d'anti-TB de primera línia en nens, sobretot en menors de dos anys (Thee et al., 2011).

Les dades farmacocinètiques disponibles de diferents estudis suggereixen que l'edat, l'estat nutricional, la co-infecció per l'HIV i els polimorfismes en els enzims dels gens que metabolitzen els fàrmacs influeixen significativament en la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TB de primera línia en el nen (Graham et al., 2006; Mukherjee et al., 2015; Ramachandran et al., 2011).

El màxim exponent d'aquest problema és la RIF: per les dosis equivalents a les dels adults, segons mg/kg de pes corporal, les concentracions màximes plasmàtiques en nens són molt més baixes, i en cal una dosi doble per a assolir concentracions en sèrum equivalents (Bekker et al., 2016; Kearns et al., 2003). L'EMB, que en nens també ha estat font de discussió per la seva potencial toxicitat ocular, també mostra concentracions plasmàtiques inferiors (a igual dosis mg/kg de pes) en nens que en adults (Donald et al., 2006).

L'OMS va revisar les dosis recomanades dels principals fàrmacs anti-TB de primera línia per al seu ús en nens, i les va incrementar substancialment al 2009 (World Health Organization, 2009). Les dosis aconsellades per una vegada al dia són: INH a 10 mg/kg (rang, 10 a 15 mg/kg), RIF a 15 mg/kg (rang, 10 a 20 mg/kg), PZA a 35 mg/kg (rang, 30 a 40 mg/kg) i EMB a 20 mg/kg (rang, 15 a 25 mg/kg).

A Espanya, no existeixen presentacions pediàtriques dels fàrmacs anti-TB de primera línia, excepte de RIF, que n'hi ha en xarop. Alguns pediatres prescriuen fórmules magistrals (FM) que es preparen a les farmàcies, mentre que d'altres utilitzen els comprimits d'adult triturats i diluïts, habitualment en aigua. No hi ha consens al respecte, ni estudis de farmacocinètica que avalin aquests procediments (Piñeiro, Santiago, Rodríguez, et al., 2016). També es disposa dels medicaments co-formulats en dosis fixes (FDC, *fixed-dose combination*), que no estan autoritzats en menors de 8 anys i dels que tampoc disposem d'evidència científica sobre el seu ús (Thee et al., 2011). L'any 2009, l'OMS va publicar unes recomanacions per a l'ús de FDC d'adults segons el pes del nen, i va advertir que cap de les combinacions existents era la ideal per a la seva prescripció en pediatria (World Health Organization, 2009).

L'any 2015, la *Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica* (pTBred) va publicar una enquesta sobre com s'administraven els anti-TB de primera línia en nens a diversos centres de l'estat espanyol. A tall d'exemple, en cas de triturar els comprimits, un 58% els diluïa amb aigua, un 19% amb suc i un 4% amb llet. Un 13% va respondre que era indiferent amb què diluir-los, i un 6% que mai els trituraven. El 76% de les 50 institucions que sí triturava els comprimits no recomanava cap tipus específic de tallador o triturador de medicació. El 89% administrava tota la medicació en dejú i la resta recomanaven realitzar-ho juntament amb aliments en cas de mala tolerància (Piñeiro, Santiago, Fernández, et al., 2016). Vista aquesta heterogeneïtat, la pTBred va publicar l'any 2016 unes recomanacions (Piñeiro, Santiago, Rodríguez, et al., 2016) que pretenen millorar i homogeneïtzar la posologia dels anti-TB de primera línia al país en els seus aspectes més importants (com administrar-los, com i quan utilitzar les FDC d'adults i com preparar les FM adequades) (Piñeiro, Santiago, Rodríguez, et al., 2016).

1.9. L'ADHERÈNCIA AL TRACTAMENT

L'adherència fa referència al grau amb què el pacient aconsegueix amb el tractament prescrit i les instruccions donades pels professionals de la salut (Osterberg & Blaschke, 2005). Sovint el mot adherència té una connotació més positiva que la paraula compliment, la qual atorga

un grau major de passivitat al pacient (Steiner & Earnest, 2000). Les taxes d'adherència a la medicació solen ser elevades en els processos aguts de menys de dues setmanes, però tendeixen a disminuir quan la durada del tractament s'allarga o es cronifica (Haynes, McDonald, & Garg, 2002).

Considerar a un pacient adherent, o no, sovint es decideix en funció del percentatge de dosis de fàrmac que ha pres realment durant un cert període de temps, respecte al què li tocava haver pres teòricament (Osterberg & Blaschke, 2005). Hi ha diversos mètodes per mesurar aquesta adherència, però no hi ha cap percentatge establert de dosis preses que defineixi una adherència adequada de forma universal. En la literatura, la majoria d'experts posa el tall en el 80% (Haynes, Ackloo, Sahota, McDonald, & Yao, 2008; Hirsch-Moverman, Daftary, Franks, Colson, & Colson, 2008; Osterberg & Blaschke, 2005). Aquesta xifra d'adherència s'aconsegueix amb certa facilitat en les teràpies curtes, només donant unes instruccions ben clares, però en els tractaments llargs sovint seran necessàries certes intervencions per aconseguir millorar l'adherència dels pacients (Haynes et al., 2002). Malgrat aquestes intervencions, l'adherència sol caure després dels primers sis mesos de tractament (Osterberg & Blaschke, 2005).

Els tractaments anti-TB són teràpies de varis mesos de durada, en els quals el nombre de comprimits i dosis diàries sol ser elevat, sobretot en els nens, i sovint això condueix a una adherència sub-òptima, que pot donar com a resultat que una ITBL progressi a malaltia, que una TB no curi correctament o que les soques de MT generin resistències als fàrmacs (Mellado Peña, Baquero-Artigao, & Moreno-Perez, 2009).

Les taxes d'adherència al tractament de la ITBL i de la TB en la població general varien d'acord amb diferents estudis, segons la durada del tractament (de 3 a 9 mesos), el nombre de fàrmacs utilitzats, i altres factors associats. Així, s'han descrit taxes d'adherència en una forquilla tan ample, com entre el 40 i el 86% (Alperstein, Morgan, Mills, & Daniels, 1998; Brassard et al., 2006; Cass, Talavera, Gresham, Moser, & Joy, 2005; Chang, Eitzman, Nahid, & Finelli, 2014; Coly & Morisky, 2004; Cruz & Starke, 2012, 2014; Hovell et al., 2003; Minodier et al., 2010; Powell, Perkins, Wang, Hunt, & Ryan-Wenger, 2008; Salleras et al., 1993; van Zyl et al., 2006; Vidal-López et al., 1992).

1. INTRODUCCIÓ

A Catalunya, i de manera global, l'Agència Catalana de Salut Pública també recompta el tractament potencialment no complert dels casos diagnosticats de TB (**Taula 1**).

Taula 1. Compliment del tractament en tots els casos de TBC i els casos nous de TBC pulmonar bacil·lífera (2014)

Conclusió del tractament	Casos totals		Casos amb TBC pulmonar		Casos nous amb TBC pulmonar bacil·lífera	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Tractament complet	1.005	88,6	679	87,4	293	88,8
Èxitus	70	6,2	56	7,2	19	5,8
Tractament potencialment no complet *	59	5,2	42	5,4	18	5,5
Total	1.134	100,0	777	100,0	330	100,0

* Inclou els casos perduts, els tractaments prolongats, els trasllats, la interrupció o l'abandonament

Font: Informe anual 2015. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya.

1.9.1. Factors de risc associats a l'adherència sub-òptima en adults

Determinats factors s'han associat a una millor o pitjor adherència al tractament anti-TB. En els adults, els factors socials associats a una pitjor adherència més coincidents a la literatura són la reclusió en centres penitenciaris (White et al., 2002), el consum de drogues, la manca d'habitatge i el consum d'alcohol (Caylà et al., 2009; Codecasa et al., 2013; Hirsch-Moverman et al., 2015). Un estudi sobre el brot més gran de MDR-TB a Londres i a Gales en els últims vint anys, comprovà com aproximadament en dos terços dels casos registrats coincidien aquests quatre factors de risc (Smith et al., 2017). A l'Índia, un dels països amb major incidència de TB del món, estudis recents destaquen l'abús d'alcohol i el tabac per sobre de la resta de factors (Rao et al., 2017). Una revisió molt recent, que va incloure 50 estudis amb

més de 400.000 casos de TB va observar que, a banda de l'abús d'alcohol, presentar un nivell d'ingressos baix i un nivell d'estudis baix eren també factors de risc de mala adherència (Di Gennaro et al., 2017). El nivell d'ingressos baix i la desocupació són molt recurrents (Mishra, Hansen, Sabroe, & Kafle, 2005). De la mateixa manera, els factors "ingressos econòmics baixos i abús d'alcohol" també es varen associar a la MDR-TB (Di Gennaro et al., 2017).

Un altre factor de risc molt transversal en diversos estudis és la immigració. En els últims 40 anys, l'onada migratòria procedent de països amb altes taxes d'endèmia TB cap a països més desenvolupats, on la incidència de TB era baixa (menys de 10 casos per cada 100.000 habitants a l'any), ha donat lloc a un repunt de la incidència. Al Regne Unit, el nombre de casos nous de TB es troba en el seu nivell més alt des de la dècada de 1970, amb un augment de la incidència d'un 75% en els últims 20 anys. De tots aquests casos, el 73% van ser diagnosticats en població nascuda fora del país (Abubakar et al., 2011). En la mateixa línia, a Espanya o a Estats Units, alguns estudis revelen que gairebé la meitat dels nous casos de TB es diagnostiquen en pacients no autòctons (Caylà et al., 2009; Leng, Changrani, & Gany, 2011).

Actualment, els moviments migratoris són considerats un punt clau per la comprensió de l'augment de la incidència de TB en zones tradicionalment de baixa prevalença, com ara Europa Occidental i els Estats Units, tant en adults com en nens (Altet & Alcaide, 2006; Anderson et al., 2009; Basterrechea, Sancho, Idígoras, & Temprano, 2009; Heuvelings et al., 2017; Klinkenberg, Manissero, Semenza, & Verver, 2009; Mulder et al., 2009; Sanz, Blasco, & Galindo, 2009; Zenner et al., 2013). Aquesta població immigrant, sovint associa factors socials, econòmics i educatius que, per se, també són factors de risc de mala adherència (viure en espais petits, amuntegament en els habitatges, mala ventilació, molta mobilitat geogràfica, dificultats en l'idioma, o fins i tot, una baixa percepció del risc associat a la TB o la ITBL). Tot plegat, dificulta el tractament i control de la infecció o la malaltia de forma adequada (Ailinger, Black, Nguyen, & Lasus, 2007; Dheda et al., 2016). Entre els immigrants i la població socialment desafavorida també s'ha observat un augment de la incidència de MDR-TB a Europa Occidental i als Estats Units (Mellado et al., 2009; Pang et al., 2014).

Aquesta percepció desdibuixada de la importància de la TB, i sobretot de la ITBL, es repeteix en alguns estudis que aprofundeixen més enllà dels aspectes diferencials de caire socio-

econòmic, i destaquen aspectes més intrínsecs associats a la cultura de la població immigrada (Ailinger, Black, Nguyen, & Lasus, 2007; Morisky, Ebin, Malotte, Coly, & Kominski, 2003). Hi ha treballs centrats exclusivament en la cerca de factors de risc només entre la població immigrada de baixos recursos, en un intent d'entendre què els allunya de finalitzar el tractament anti-TB (de Vries et al., 2017; Heuvelings et al., 2017; Saunders & Evans, 2016). Sovint la no percepció de gravetat de la malaltia inclou idees falses i una profunda estigmatització de la TB. La TB seria fonamentalment una malaltia social, que afecta preferentment a la gent pobra, especialment en entorns amb recursos limitats. Això desencadena un estigma social en aquests propis països en vies de desenvolupament que arriba als països de baixa endèmia TB, allunyats de les zones més empobrides (Cervantes, 2016; Cremers et al., 2015; de Vries et al., 2017; Di Gennaro et al., 2017; Saunders & Evans, 2016). Aquesta estigmatització prové de l'associació de la TB amb determinants com: l'HIV, la percepció de cronicitat i incurabilitat, i els mites i els factors de risc reals relacionats amb la TB. Les conseqüències de l'estigma van des de la discriminació, l'exclusió social i l'aïllament, fins a la no divulgació de la malaltia i les dificultats per a realitzar un bon compliment del tractament (Cervantes, 2016; Cremers et al., 2015; de Vries et al., 2017; Di Gennaro et al., 2017; Saunders & Evans, 2016). Un exemple claríssim d'això el trobem en la crisi de refugiats que està vivint Europa en els darrers 5 anys (Akkerman et al., 2016; de Vries et al., 2017; Kimbrough, Saliba, Dahab, Haskew, & Checchi, 2012).

Deixant de banda els factors socials, hi ha també factors de risc clínics de mal compliment terapèutic. D'aquests en destaquen tres: la co-infecció amb l'HIV (Adane, Alene, Koye, & Zeleke, 2013; Codecasa et al., 2013), la durada dels tractaments anti-TB (Ailinger et al., 2007; Fresard, Bridevaux, Rochat, & Janssens, 2011; Lobue & Menzies, 2010) i la presència d'efectes adversos (Chang et al., 2014; Hirsch-Moverman et al., 2015).

En un estudi realitzat a Itàlia que incloïa gairebé a 12.000 pacients, es va diferenciar entre els factors de risc dels pacients autòctons i dels pacients estrangers, que van resultar ser diferents. Entre la població autòctona, la co-infecció per l'HIV era un factor de no adherència, mentre que el no tenir casa o feina i el *no tenir papers* foren factors de risc per als pacients immigrants. El desenvolupar efectes adversos al tractament anti-TB coincidia en ambdós grups (Codecasa et al., 2013). Diversos estudis en TB o ITBL han demostrat que els

tractaments més llargs associen una pitjor adherència, tant en adults com en nens (Ailinger et al., 2007; Fresard et al., 2011; Lobue & Menzies, 2010). Un estudi demostra que, d'aquelles persones que no van poder completar el tractament, més de la meitat (un 54%) ja l'havien interromput abans del primer mes (Parsyan, Saukkonen, Barry, Sharnprapai, & Horsburgh, 2007). L'absència de simptomatologia en la ITBL i, per tant, la baixa percepció de malaltia que associa, també s'ha identificat com a un factor de risc d'adherència sub-òptima (Hirsch-Moverman et al., 2015).

Finalment, un estudi dut a terme a Estats Units i Canadà amb més de 1.500 pacients observà que, els horaris de les visites programades o de les farmàcies, és a dir, els conflictes amb les cites, donar un baix nivell de prioritat a la malaltia, o simplement l'oblit, també serien problemes a tenir en compte que farien disminuir l'adherència (Hirsch-Moverman et al., 2015).

1.9.2. Factors de risc associats a l'adherència sub-òptima en nens

Molts factors de risc social descrits en el pacient adult també ho són en el nen, que conviu en el mateix entorn. De fet, factors de risc culturals relacionats amb l'origen immigrant de la família, els baixos recursos econòmics o uns habitatges poc salubres podrien ser considerats factors de risc familiar (Chang et al., 2014; Hovell et al., 2003; Powell et al., 2008).

A més a més, però, n'hi ha d'altres que són específics dels infants, com l'absència de presentacions farmacèutiques adequades pels pacients pediàtrics (la mida dels comprimits, la manca de solucions orals o les característiques organolèptiques poc agradables), la necessitat de prendre el tractament en dejú, les combinacions de tractaments molt complexes ja que no es disposa de FDC pediàtriques, o la dependència d'un adult per a rebre el tractament (Craig, Adams, Spielberg, & Campbell, 2009).

L'escassetat de formulacions pediàtriques és un dels factors que més dificulta la correcta adherència al tractament en els nens (Moreno-Pérez et al., 2010; Piñeiro, Santiago, Fernández, et al., 2016; Piñeiro, Santiago, Rodríguez, et al., 2016). En el tractament de la MDR-TB, els fàrmacs de segona línia solen causar més toxicitat i dificulten encara més una adherència òptima (Hertting & Shingadia, 2014).

Alguns estudis han demostrat que l'edat en els nens seria també un factor a tenir en compte. Així, els adolescents i pre-adolescents tindrien un pitjor compliment terapèutic que els nens més petits (Chang et al., 2014; Minodier et al., 2010).

El coneixement exhaustiu dels factors associats a l'adherència al tractament anti-TB té com a objectiu la planificació d'intervencions i estratègies dirigides específicament a cada grup poblacional, per aconseguir incrementar el compliment terapèutic, disminuir la progressió d'ITBL a TB, augmentar la curació de la malaltia, i reduir les resistències als fàrmacs i les despeses sanitàries.

1.9.3. Mètodes de monitorització de l'adherència

Hi ha diversos mètodes per mesurar l'adherència al tractament anti-TB. Aquests mètodes poden dividir-se en directes o indirectes, tots ells tenen avantatges i desavantatges, però no hi ha un mètode ideal que es pugui comparar al TDO, que es considera el *gold standard* que garanteix l'adherència òptima al tractament anti-TB.

Al 1993, quan l'OMS va admetre el problema de salut pública que representava la TB arreu del món, va prendre diverses mesures, entre les quals hi havia la inclusió del TDO en els protocols de control de la malaltia (Altet & Alcaide, 2006). En el TDO, el pacient pren la medicació cada dia sota la supervisió directa d'un professional de la salut. Específicament en els nens, tant l'OMS com els CDC a Atlanta, recomanen TDO en tots els casos (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; World Health Organization, 2014a). Encara ara, el TDO segueix essent l'única manera d'assegurar una adherència òptima al tractament anti-TB (Haynes et al., 2008; Osterberg & Blaschke, 2005), però implica un cost tan elevat que impedeix que es pugui implementar de forma generalitzada en molts països, com passa al nostre àmbit. En la Regió Sanitària Barcelona Sud, el TDO s'indica de forma restringida en els casos en que la sospita o el risc de mal compliment terapèutic és alt, o quan s'identifiquen soques resistents als medicaments.

Des del punt de vista de l'objectivitat, els mètodes que determinen els nivells de fàrmacs en sang o en orina serien els més objectius darrera del TDO per a mesurar l'adherència al tractament anti-TB (Osterberg & Blaschke, 2005). Els metabòlits actius dels anti-TB en sang o

en orina es comporten com a “marcadors biològics” de l’adherència (Meissner, Musoke, Okwera, Bunn, & Coulter, 2002; Palanduz, Gultekin, & Kayaalp, 2003). Un exemple n’és el test d’Eidus-Hamilton: un mètode colorimètric qualitatiu, ràpid i simple per determinar la concentració en orina de l’acetil-isoniazida, el principal metabòlit d’INH, fins a 12-24 hores després de la seva administració (Amlabu et al., 2014; Eidus & Hamilton, 1964; Elizaga & Friedland, 1997). Es realitza habitualment en el mateix moment de la visita de seguiment, davant del pacient. La presència d'aquests metabòlits en l'orina s'utilitza com un marcador de correcta adherència en el seguiment ambulatori de pacients que reben INH (Sirgel et al., 2006; Whitfield & Cope, 2004). La prova és molt sensible i específica (Eidus & Hamilton, 1964; Elizaga & Friedland, 1997; Sirgel et al., 2006).

La resta de mètodes de monitorització de l’adherència són considerats mètodes indirectes, i per tant, menys precisos (Clark, Karagoz, Apikoglu-Rabus, & Izzettin, 2007; Garfield, Clifford, Eliasson, Barber, & Willson, 2011; González-Bueno et al., 2016; Osterberg & Blaschke, 2005). En aquest grup, hi trobem els qüestionaris o auto-informes del pacient, els recomptes manuals de comprimits o els dispositius electrònics de comptatge, la freqüència de la prescripció mèdica o de recollida de la medicació a la farmàcia, o l’assistència a les vistes de seguiment; cap d'aquests pot considerar-se tan objectiu com el TDO o la determinació de mostres biològiques (De Bleser et al., 2011; Garfield et al., 2011; Shi et al., 2010).

De tots els mètodes indirectes, un dels més utilitzats per la seva senzillesa i simplicitat és el qüestionari, ja sigui dirigit pel personal sanitari o auto-administrat; tanmateix, no n’hi ha cap d’específic per al tractament amb anti-TB. Els qüestionaris més emprats són estàndard per als pacients que reben medicació de forma crònica. N’hi ha d’específics per als trastorns mentals, la infecció per l’HIV, la hipertensió arterial o per als pacients post-trasplantats d’òrgans, però no per a la TB (Rodríguez-Chamorro, García-Jiménez, Amariles, Rodríguez-Chamorro, & Faus, 2008; Svarstad, Chewning, Sleath, & Claesson, 1999).

L’ús de qüestionaris o d’autoinformes dels pacients com a mètode únic de monitorització de l’adherència als anti-TB, pot donar lloc a errors en la classificació dels pacients com a bons o mals adherents, perquè són mètodes susceptibles d’error, de difícil valoració i avaluació, i manipulables fàcilment per part del malalt (Kimberlin & Winterstein, 2008; Mkopi et al., 2014; Osterberg & Blaschke, 2005).

1.9.4. Intervencions de millora de l'adherència.

Qualsevol estratègia dirigida a incrementar l'adherència al tractament anti-TB pot ser considerada una intervenció. Les intervencions poden ser tan variades com els tipus d'estudis que es realitzin o els programes de control de TB que s'implementin. Tanmateix, per a què una intervenció sigui efectiva, cal conèixer prèviament a la població a la que anirà dirigida, això donarà a priori més garanties d'èxit (Haynes et al., 2008).

Afrontar la problemàtica social que envolta la TB i el compliment del seu tractament no és fàcil. Cal adaptar les estratègies als aspectes socio-culturals de les poblacions de risc. Malauradament, l'evidència científica sobre com abordar la TB del punt de vista social és encara escassa (European Centre for Disease Prevention and Control., 2016; Reid et al., 2015). Alguns estudis que han realitzat intervencions lligades a la diversitat cultural i enfocades sobretot a població immigrant han inclòs: la presència d'un mediador cultural dins la consulta de seguiment (Ailinger, Martyn, Lasus, & Lima Garcia, 2010), els grups d'assessorament o la gratuïtat de la medicació (en els països de baixos recursos o en aquells on hi ha co-pagament).

L'augment de la informació sobre la malaltia és un altre punt fort en la millora de l'adherència als anti-TB. Cal millorar l'educació sanitària en qualsevol dels seus formats: implantació de programes educatius (Cass et al., 2005), grups educatius entre iguals (Morisky et al., 2001), grups de reforç positiu (Hovell et al., 2003), missatges educatius o entrega d'informació escrita (Salleras et al., 1993). Aquest tipus d'intervencions educatives que reforcen l'aprenentatge de salut i malaltia, que informen sobre la ITBL i la TB i el seu tractament, solen ser les més utilitzades en la població pediàtrica; van principalment enfocades als adolescents i es centren en l'educació sanitària, sovint mitjançant l'assessorament entre iguals (Coly & Morisky, 2004; Morisky et al., 2001).

Una altra intervenció és reforçar les activitats de seguiment i control dels pacients adults i de les famílies en el cas dels nens, a través de trucades telefòniques i visites a domicili (Salleras et al., 1993), recordatoris en els sistemes de monitorització de recompte de pastilles o missatges de recordatori a la telefonia mòbil (Clark et al., 2007; De Bleser et al., 2010; De Bleser et al., 2011; Denkinger et al., 2013; Liu et al., 2014; Mistry et al., 2015; Oren, Bell,

Garcia, Perez-Velez, & Gerald, 2017). La progressiva presència de la tecnologia a la vida diària de les persones, també ha arribat a les intervencions per millorar l'adherència en la TB, fins i tot a països en vies de desenvolupament (Bediang et al., 2014; Oren et al., 2017). L'última tendència és la teràpia vídeo observada (VOT). Consisteix en la auto-gravació diària en vídeo del pacient prenent la medicació anti-TB. Posteriorment s'envien i s'editen els vídeos i se'n pot fer un recompte de la presa de comprimits (Garfein et al., 2015). Seria un equivalent del TDO, però permet una major flexibilitat i en millora la confidencialitat, perquè els pacients no han d'acudir als centres de salut per prendre els fàrmacs sota vigilància. A més, permet un paper més actiu del pacient en el seu propi tractament. Per als serveis de salut, el VOT estalvia diners en salaris del personal i n'augmenta la productivitat, ja que permet atendre a més pacients per dia que no pas el TDO. Finalment, també redueix l'exposició dels treballadors de la salut a la TB (European Centre for Disease Prevention and Control., 2016; Garfein et al., 2015).

Una altra intervenció específicament dirigida als adults, i sobretot a aquells amb més problemàtica social i menors recursos, són els incentius econòmics. Alguns estudis han incorporat incentius econòmics, a més de realitzar sessions d'assessorament educatives dirigides (Heuvelings et al., 2017; Morisky et al., 1990). Els incentius monetaris millorarien la identificació del pacient amb ITBL o TB i la seva adherència al tractament, sobretot entre els usuaris de drogues i les persones sense llar (Heuvelings et al., 2017).

Malgrat que les intervencions, tant les clàssiques com les innovadores, i la inversió en programes de control haurien de permetre controlar millor la TB en el futur, l'eradicació només serà possible si també hi ha una reducció substancial de la pobresa i de l'amuntegament, i una voluntat i estabilitat política que continguin altres factors determinants de l'epidèmia TB, com ara la co-infecció per l'HIV (Dheda et al., 2016; Reid et al., 2015).

2. JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI

2. JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI

En el tractament de la TB, la identificació dels factors de risc associats a l'adherència (socials, culturals, econòmics i clínics) és imprescindible per poder planificar intervencions dirigides específicament a una població concreta. D'aquesta manera, una o més intervencions poden augmentar el compliment terapèutic, i potencialment millorar els resultats a nivell individual (disminuir la progressió d'ITBL a TB, augmentar la taxa de curació de la malaltia) i a nivell global (reduir el desenvolupament de resistències als fàrmacs i les despeses sanitàries).

En una sèrie de pacients pediàtrics en què s'han identificat els factors de risc d'adherència sub-òptima al tractament anti-TB, i en absència de poder utilitzar el tractament directament observat de forma generalitzada, l'aplicació conjunta de nous mètodes de monitorització de l'adherència i d'intervencions encaminades a millorar-la, incrementarà la taxa d'adherència al tractament anti-TB.

3. OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

D'acord amb la hipòtesi descrita, els objectius plantejats en aquesta tesi doctoral són:

1. Determinar retrospectivament la taxa d'adherència al tractament anti-TB en una sèrie pediàtrica en tractament per un contacte de risc, una ITBL o una malaltia TB.
2. Identificar els factors predictors de bona o mala adherència al tractament anti-TB en la sèrie retrospectiva.
3. Determinar prospectivament la taxa d'adherència al tractament anti-TB en una sèrie pediàtrica en tractament per un contacte de risc, una ITBL o una malaltia TB, després de la introducció de les següents intervencions infermeres:
 - Mesures educatives: tríptic informatiu i trucada telefònica.
 - Mesures de monitorització de l'adherència: qüestionari d'adherència i test d'Eidus-Hamilton.
4. Identificar els factors predictors de bona o mala adherència al tractament anti-TB en la sèrie prospectiva.
5. Comparar la taxa i els factors predictors d'adherència entre ambdues sèries.

4. RESULTATS

4. RESULTATS

4.1. ARTICLE 1

Guix-Comellas, E.M., Force-Sanmartín, E., Rozas-Quesada, L., Noguera-Julian, A. (2015) La importancia de una adherencia correcta al tratamiento antituberculoso. *Revista Rol de Enfermería*, 38(1):8-15.

Indexada a Scopus.

SJR Scimago Journal and Country Rank®: 2016; 1613/1806 Medicine (miscellaneous).

Impact Factor: 0,105 - Quartile in Category: Q4.

EVA MARIA GUIX COMELLAS: Diplomada en Enfermería y licenciada en Antropología Social y Cultural. Profesora de la Escuela de Enfermería de la Universidad de Barcelona.
 ENRIQUETA FORCE SANMARTÍN: Diplomada en Enfermería y doctora en Medicina. Profesora de la Escuela de Enfermería de la Universidad de Barcelona.
 LIBRADA ROZAS QUESADA: Diplomada en Enfermería. Enfermera asistencial de la Unidad de Tuberculosis del Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat.
 ANTONI NOGUERA JULIAN: Doctor en Medicina. Pediatra del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.
 Correspondencia: evaguix@ub.edu

La importancia de una adherencia correcta al tratamiento antituberculoso

Resumen

INTRODUCCIÓN. La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en muchos países y esto comporta un problema grave de salud pública. La adherencia al tratamiento antituberculoso es un eje fundamental para el control de esta enfermedad.

DESARROLLO. A nivel mundial existen grandes diferencias en función del territorio en cuanto a las tasas de prevalencia e incidencia de la enfermedad y su mortalidad. España presenta una tasa de incidencia superior a la de otros países de su entorno socioeconómico.

El tratamiento es prolongado y con efectos secundarios importantes. La adherencia al tratamiento es fundamental para que este sea eficaz, para evitar las resistencias a los fármacos y controlar la enfermedad. Los niños son más vulnerables a desarrollar la enfermedad que el resto de la población. Existen distintos tipos de métodos, directos e indirectos, para medir esta adherencia al tratamiento, aunque ninguno es ideal.

Están descritos una serie de factores de riesgo de tipo sociodemográfico que influyen en la adherencia, como la inmigración. A los factores que dificultan el seguimiento del tratamiento en el adulto se tienen que sumar otros más específicos a nivel infantil.

CONCLUSIONES. La literatura revisada destaca la importancia de un adecuado seguimiento de los pacientes para aumentar la adherencia al tratamiento antituberculoso. El rol de la enfermera y sus intervenciones son muy importantes.

PALABRAS CLAVE: TUBERCULOSIS, INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE, INTERVENCIONES ENFERMERAS, ADHERENCIA, PEDIATRÍA, EDUCACIÓN SANITARIA, SALUD PÚBLICA.

THE IMPORTANCE OF PROPER ADHERENCE TO ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

Summary

INTRODUCTION. Tuberculosis (TB) remains a major cause of morbidity and mortality in many countries. This involves a serious public health problem. Adherence to TB treatment is a cornerstone for the control of this disease.

DEVELOPMENT: Globally, there are major differences between countries as to the prevalence, incidence and mortality tuberculosis. Spain has a incidence rate higher than that of other countries in their socio-economic background.

Treatment is prolonged, with significant side effects. Adherence to treatment is essential to be effective, prevent drug resistance and disease control. Children are more vulnerable to developing the disease than the rest of the population.

Several direct and indirect methods measure the adherence to treatment, but none is ideal.

Some socio-demographic risk factors that influence on adherence are described (immigration...). In addition, there are another more specific child factors to have been add.

CONCLUSIONS: The literature reviewed highlights the importance of proper monitoring of patients to increase adherence to TB treatment. The role of the nurse and their interventions are very important.

KEYWORDS: TUBERCULOSIS, LATENT TUBERCULOSIS INFECTION, NURSING INTERVENTIONS, ADHERENCE, PEDIATRICS, HEALTH EDUCATION, PUBLIC HEALTH.

Introducción

La adherencia se puede definir como el grado de cumplimiento que realizan los pacientes de las instrucciones que se les proporcionan para sus tratamientos prescritos. La adherencia al tratamiento antituberculoso es un eje fundamental para el control de esta enfermedad.

La tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad en muchos países y esto comporta un problema grave de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que alrededor del mundo existen aproximadamente 9.4 millones de casos nuevos de tuberculosis cada año [1] y, de estos, medio millón los causarán gérmenes multirresistentes. Estas resistencias surgen del mal cumplimiento terapéutico, ya sea por la omisión de dosis de fármacos, por la no finalización completa del tratamiento, etc. La tuberculosis multirresistente sigue siendo un problema, pues, a nivel mundial, la tasa de éxito terapéutico no superó el 86 % en el año 2008 [1].

El diagnóstico temprano, la disponibilidad de un tratamiento adecuado y la correcta adherencia a este son los ejes vertebradores para conseguir una disminución de las tasas de incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

En España, las guías de práctica clínica fundamentadas en las directrices tomadas por los grupos de trabajo de expertos en neumología, infectología, pediatría o salud pública [2, 3] no deberían dar lugar a equívoco en cuanto al diagnóstico precoz ni a la disponibilidad de la terapia farmacológica. Por lo tanto, todas las fuerzas para controlar la tuberculosis deben dirigirse a «mejorar el cumplimiento del tratamiento y los estudios de contactos» [4].

Existen varios estudios sobre el cumplimiento del tratamiento antituberculoso, centrados en identificar los factores de riesgo de abandono del tratamiento y en llevar a la práctica algunas intervenciones que puedan mejorarlo.

La tuberculosis en la actualidad

Epidemiología

Según los últimos datos de la OMS publicados en 2009, la prevalencia de la enfermedad tuberculosa se sitúa a nivel mundial entre los 12 y los 16 millones de casos [1] y esto la convierte en la enfermedad de tipo infeccioso más prevalente en el mundo.

En Europa, hay grandes diferencias en función del territorio, siendo los países del este europeo como Rusia, Rumanía, Bosnia-Herzegovina o Lituania los de mayor prevalencia e incidencia junto con Turquía y Portugal y, por el contrario, es en los países del norte de Europa (Países Escandinavos, Islandia, Noruega...) donde estas tasas se encuentran más bajas (tabla 1).

Si bien es cierto que el 75 % de los casos de tuberculosis se concentran en una lista de 22 países en

desarrollo [5], los datos para España reflejan una tasa de incidencia superior a la de otros países de su entorno socioeconómico. Este hecho se atribuye a varios factores, como los nuevos casos entre personas infectadas por VIH o los usuarios de drogas por vía parenteral, pero sobre todo a los inmigrantes provenientes de países con una alta endemia de tuberculosis. Estos movimientos migratorios se consideran un factor fundamental para entender la tendencia de esta enfermedad en la actualidad y se mencionan en casi toda la literatura [2-10].

Los últimos datos publicados en 2011 [1] estiman que en España ambas tasas estarían situadas alrededor de unos 20 casos por cada 100 000 habitantes (siendo de 19/100 000 habitantes para la prevalencia y de 17/100 000 habitantes y año para la incidencia), aunque se considera que estas cifras pueden estar sesgadas por la falta de declaración de la enfermedad, ya que, a pesar de tratarse de una enfermedad de declaración obligatoria nominal, se cree que un 30-40 % de los casos no se notifican [2, 6, 11]. Por consiguiente, la OMS estima que la cifra real se situaría alrededor de 30 casos/100 000 habitantes en España.

Las estadísticas no son técnicamente tan correctas como cabría esperar: un artículo muy citado de Ríos y Monleón [9] analizó los datos proporcionados por la OMS de los 52 países enmarcados dentro de la región

La adherencia se define como el grado de cumplimiento en relación con el tratamiento prescrito

PREVALENCIA E INCIDENCIA DEBIDA A LA TUBERCULOSIS PARA PERSONAS SERONEGATIVAS DE VIH ELABORADA CON DATOS DE LA OMS [1]

	Prevalencia (por 100 000 habitantes)		Incidencia (por 100 000 habitantes)	
	2000	2009	2000	2009
España	28	19	28	28
Rusia	179	132	179	179
Islandia	6.8	4.0	6.8	6.8
Brasil	89	50	89	89
Colombia	63	49	63	63
Perú	246	126	246	246
Estados Unidos	7.6	4.5	7.6	7.6
Bangladesh	484	425	484	484
China	214	138	214	214
Japón	47	26	47	47
Costa de Marfil	492	606	492	492
Mauritania	499	676	499	499
Chad	435	456	435	435
Australia	7.9	7.8	7.9	7.9

TABLA 1

Salud pública

MORTALIDAD POR 100 000 HABITANTES DEBIDA A LA TUBERCULOSIS PARA PERSONAS SERONEGATIVAS DE VIH
ELABORADA CON DATOS DE LA OMS [1]

	Región de Europa	Región de África	Región de América	Región de Asia sudoriental	Región del Mediterráneo oriental	Región del Pacífico occidental
Media (por 100 000 habitantes)	6.9	52	2.1	27	17	13
	España 0.7	Argelia 2.4	Canadá 0.2	Tailandia 18	Jordania 0.2	Australia 0.2
	Portugal 1.5	Tanzania 11	Cuba 0.2	India 23	Egipto 1.1	Japón 1.4
	Bulgaria 3.3	Camerún 15	EUA 0.2	RPD Corea 25	Marruecos 5.8	China 12
	Rumanía 6.6	Ghana 42	México 0.6	Bangladesh 51	Iraq 14	Filipinas 35
	Lituania 9.0	Sudáfrica 52	Brasil 2.1	Timor 66	Sudán 23	Vietnam 36
	Rusia 18	Etiopía 64	Perú 5.2		Afganistán 38	Camboya 71
	Ucrania 26	Senegal 70	Ecuador 6.9		Pakistán 38	
	Tayikistán 48	Togo 113	Bolivia 21		Somalia 57	
		Sierra Leona 153	Haití 30			

TABLA 2

La tuberculosis se considera la enfermedad de tipo infeccioso más presente en el mundo

Europea durante un periodo de 27 años, desde 1980 a 2006, para objetivar la tendencia de la incidencia de la tuberculosis en dichos países. Los autores concluían que, en general, y en todos los países estudiados, hubo una disminución de la incidencia, aunque fuese lenta, hasta 1992, año que señalaban como el del cambio de tendencia. A partir de entonces, la tasa se incrementaba y calculaban que este aumento podría proyectarse hasta 2015. Sin embargo, según la OMS esto no se habría cumplido y ambas tasas, la de prevalencia y la de incidencia, habrían descendido muy ligeramente desde el año 2000.

Aunque en todo el mundo la mortalidad debida a esta enfermedad ha disminuido más de un tercio desde 1990, siguen muriendo cada año por su causa 1.3 millones de personas. Las cifras de decesos dependen mucho del nivel de desarrollo de los diferentes países, y existe una gran variabilidad dentro del propio continente europeo e incluso en países geográficamente no muy alejados. Mientras que la mortalidad en personas seronegativas para el VIH en España es de 0.7/100 000 habitantes, esta misma tasa en el este de Europa se eleva: en Rusia es de 18 y en Ucrania de 26. Fuera del continente europeo, Sierra Leona, en África, es el país donde existe la mayor mortalidad: aproximadamente 153/100 000 habitantes (tabla 2).

En los últimos veinte la mortalidad por tuberculosis en el Estado español ha descendido de manera muy importante y se limita en la actualidad a ciertos grupos de mayor riesgo, como las personas de edades extremas (incluidos los niños), la población en situación de pobreza, los pacientes inmunodeprimidos o las formas extrapulmonares de diagnóstico tardío [2].

La clínica

Se cree que cerca de un tercio de la población mundial está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*, lo que comporta un gran reservorio que será una fuente de casos nuevos aún durante muchos años [2]. Epidemiológicamente, este individuo infectado, pero sin enfermedad activa, es fundamental, puesto que, aunque no es contagioso, puede ser portador del bacilo durante toda su vida, con el consiguiente riesgo potencial de enfermar en cualquier momento. A este estado se lo denomina de «infección latente». Tan solo cuando este individuo sano e infectado presenta manifestaciones clínicas o radiológicas compatibles, se hablará de «enfermedad tuberculosa» o tuberculosis y será potencialmente contagioso si la enfermedad tiene un componente pulmonar.

En la mayoría de casos, el mecanismo de transmisión es la vía aérea mediante la tos, la risa o el habla de los pacientes enfermos, y aunque existen otras vías de transmisión posibles como la urogenital, la cutáneo-mucosa o la transplacentaria, estas son más infrecuentes [11].

Los individuos solamente infectados no presentan manifestaciones clínicas ni hallazgos radiológicos, aunque se los puede diagnosticar mediante la positividad en la prueba de la tuberculina, que refleja la hipersensibilidad celular retardada del organismo hacia el bacilo. En cambio, la enfermedad tuberculosa sí que presenta unos signos, unos síntomas y/o unos hallazgos radiológicos característicos. No obstante, debido al inicio poco específico e insidioso de estos, el diagnóstico puede demorarse, con el consiguiente retraso en el inicio del tratamiento, lo que aumenta la morbilidad y las secuelas para el paciente, y el riesgo de contagio a las demás personas. En España, la media de esta demora en el diagnóstico es de

tres meses, mientras que lo que se considera aceptable para una tuberculosis pulmonar es que este tiempo sea inferior a 3 semanas [12].

Las manifestaciones clínicas pueden ser sistémicas y/o específicas, y estas últimas dependen de la localización de la enfermedad. La fiebre y un malestar general con astenia o pérdidas de apetito y peso, y la sudoración profusa durante la noche conforman los síntomas sistémicos. Por otro lado, la clínica más específica varía en función de las formas clínicas de afectación orgánica [13]: la tos y la expectoración purulenta para la tuberculosis pulmonar; el derrame pleural para la tuberculosis pleural, la disuria o la hematuria para la tuberculosis genitourinaria; el dolor articular para la tuberculosis osteoarticular, las adenopatías no dolorosas para la tuberculosis ganglionar, etc.

El tratamiento y los factores de riesgo de mala adherencia al mismo

En la actualidad disponemos de tratamientos antibióticos para la infección latente y para la enfermedad tuberculosa.

El fármaco de elección para el tratamiento de la infección latente es la isoniazida, que puede proteger del desarrollo de la enfermedad de por vida. Su eficacia terapéutica ronda el 90 %, y su principal efecto secundario es la hepatotoxicidad.

En el adulto, se aconseja que, en ciertas situaciones especiales donde pueda existir la sospecha de una mala adherencia, se acorte la duración del tratamiento con pautas de isoniazida durante 6 meses o de rifampicina durante 4 meses [14]. Un estudio retrospectivo suizo [15] comparó la adherencia a la isoniazida prescrita durante 6 meses con la rifampicina prescrita durante 4 meses y –con una muestra de 624 individuos– detectó diferencias significativas: menos interrupciones y menos abandonos del tratamiento con la pauta de menor duración (abandonos que se asociaron, entre otros factores, a la menor hepatotoxicidad de la rifampicina), por lo que los autores destacan la prescripción de la rifampicina como buena alternativa a la isoniazida. En el niño se recomiendan pautas de 9 meses de isoniazida, de 6 de rifampicina o la combinación de ambos durante 3 meses.

Cuando el diagnóstico de enfermedad tuberculosa ya está establecido, existen varios regímenes terapéuticos recomendados. Todos ellos incluyen dos fases de tratamiento: la inicial o de inducción, siempre de dos meses de duración, seguida de la de consolidación, que puede oscilar entre los 4 y los 16 meses. Actualmente el tratamiento considerado preferente consiste en tomar un combinado de 4 fármacos: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol diarios en la fase inicial, seguidos de 4 meses solamente con isoniazida y rifampicina también tomadas a diario. Si las baciloscopias son negativas o las formas de enfermedad tuberculosa no son

muy graves o extensas, y se comprueba que el germen es sensible a los otros fármacos de primera línea, se puede prescindir del etambutol [2, 14].

Cuando estos tratamientos se completan de forma adecuada son muy eficaces, ya para evitar la progresión de la infección latente hacia la enfermedad, ya para curar la propia enfermedad y evitar el contagio hacia otros individuos.

El tratamiento debe tomarse correcta e ininterrumpidamente. Es decir, la adherencia al tratamiento es fundamental para que este sea eficaz y para evitar que los gérmenes generen resistencias a los fármacos, pero existen varios factores relacionados con el tratamiento de la tuberculosis que no favorecen un cumplimiento adecuado de estos regímenes, entre ellos, la larga duración de la terapia, sus efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves, y que, en el caso del paciente con infección latente, este no presenta sintomatología alguna.

En la literatura están descritos también otra serie de factores de riesgo, muchos de ellos de tipo sociodemográfico, en los que la adherencia correcta al tratamiento por parte de los pacientes adultos es más difícil de conseguir. Suelen considerarse los siguientes: el confinamiento, el uso de drogas por vía parenteral, la infección por VIH y la inmigración. Este último punto es motivo de estudio de importantes investigaciones españolas.

Caylà et al. [16] realizaron un estudio multicéntrico en el que incluyeron a 1490 pacientes durante los años 2006-2007 con el objetivo de analizar la adherencia al tratamiento antituberculoso en España e identificar los factores de riesgo asociados a ello. Obtuvieron una tasa de seguimiento del tratamiento del 93.5 %, considerada muy buena respecto a los resultados de la mayoría de otros estudios, y concluyeron que los inmigrantes, las personas que vivían solas, los presos, los pacientes tratados previamente y aquellos con dificultades de comprensión eran aquellos con una peor adherencia al tratamiento, por lo que deberían someterse a terapia directamente observada (TOD).

A una conclusión muy similar acerca de la población inmigrante llegaron otros dos estudios españoles: Sanz et al. [17] y Basterrechea et al. [18].

Sanz et al. realizaron un estudio multicéntrico en el que participaron 15 de los 18 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, en el que se incluyeron todos los casos de enfermedad tuberculosa padecida por inmigrantes, mayores de 15 años y no institucionalizados durante todo el año 2003. Después de incluir a 296 pacientes, concluyeron que la población inmigrante no alcanzaba la meta propuesta por la OMS de sobrepasar el 85 % de seguimiento del tratamiento –pues se quedaba tan solo en un 75 %– y dilucidaron que el abandono se producía después de 3 meses de tratamiento. Estudiaron los perfiles sociodemográficos de estos pacientes y concluyeron que aquellos que no tenían apoyo familiar

Salud pública

tenían un riesgo mayor de abandono del tratamiento.

Basterrechea et al., después de analizar los 903 casos de tuberculosis registrados durante un periodo de cinco años en la provincia de Guipúzcoa, concluyeron que el cumplimiento del tratamiento era peor en los extranjeros, los cuales eran más jóvenes, con menos enfermedades crónicas y con menos estudios que los enfermos autóctonos.

Las especificidades de la tuberculosis en la población infantil

Los niños y las personas mayores son mucho más propensos a desarrollar la enfermedad que el resto de la población, sobre todo los menores de 5 años y los mayores de 65. Por lo tanto, se debería focalizar la atención diagnóstica en las edades extremas, y tener en cuenta sobre todo las especificidades de los niños.

La importancia de la infección por *M. tuberculosis* en el niño está muy bien documentada [3, 5, 19]. En el paciente pediátrico existe una mayor, y más rápida, tendencia de progresión de la infección latente hacia la enfermedad tuberculosa –el porcentaje es de un 10 % en el adulto y de un 40 % en el niño [3]– y, cuando se produce la enfermedad, esta se asocia con más frecuencia a las formas más graves de tuberculosis, como la miliar o la meníngea, las cuales son mucho más habituales en los niños que en los adultos [19, 20], y con una mayor morbimortalidad.

El riesgo de enfermar, así como la gravedad de esta enfermedad, suelen ser inversamente proporcionales a la edad del niño: a menor edad, mayor riesgo. Existe un amplio consenso sobre el hecho de que el paciente pediátrico con enfermedad tuberculosa acostumbra en su mayoría a haber padecido una infección reciente y a desarrollar la enfermedad no siendo casi nunca bacilífero, así que, desde el punto de vista epidemiológico, se lo considera un «caso centinela» de la infección en la población general [5, 6, 19, 20]. Así pues, el número de casos de niños enfermos o infectados es indicador del estado de la situación epidemiológica de la infección tuberculosa en su población de origen.

El diagnóstico de tuberculosis a nivel pediátrico no es fácil, ya que el hecho de que los niños no suelen ser bacilíferos impide a menudo la confirmación microbiológica del diagnóstico y dificulta la orientación y el seguimiento de la evolución terapéutica mediante la negativización de los cultivos como se hace en el adulto [3, 5-7]. La confirmación bacteriológica solo suele ser posible en el 30-40 % de los casos. A veces, en estos niños, la diferenciación entre enfermedad e infección latente depende de un médico experto y esto puede conducir a errores de diagnóstico.

Respecto a la terapéutica, según la Asociación Española de Pediatría en el último documento de consenso pu-

blicado [7], se recomienda el tratamiento empírico de inducción con los mismos 4 fármacos que en el adulto.

Y si la necesidad de tratamiento profiláctico antituberculoso secundario en la infección latente del adulto es clara, todavía se justifica mucho más en el caso del niño, incluso si solo ha habido exposición de este niño al bacilo (sin infección latente). Un estudio norteamericano [21] reafirmó esta profilaxis en los recién nacidos de sus unidades ante esta situación solo de exposición. Después de crear y aplicar un algoritmo de tratamiento en su hospital, dividieron los bebés en dos grupos: a uno de ellos se les administró tratamiento profiláctico y al otro grupo no. Los investigadores concluyeron que los beneficios terapéuticos estaban muy por encima de los riesgos asociados al tratamiento como la hepatotoxicidad, la cual en raras ocasiones puede ser fatal en los niños de pocos días de vida.

A los factores que dificultan el seguimiento del tratamiento en el adulto se tienen que sumar otros más específicos del ámbito infantil, como son: la necesidad de utilizar combinaciones de como mínimo 3-4 fármacos en la enfermedad tuberculosa y el hecho de que las preparaciones disponibles de algunos de los fármacos antituberculosos no son adecuadas para la edad pediátrica (medida de los comprimidos, ausencia de soluciones orales, características organolépticas poco agradables...).

Según Alcaide et al. [6], la situación de la tuberculosis infantil en España está muy alejada de otros países desarrollados, donde únicamente se presenta en minorías étnicas, inmigrantes recientes o familias de nivel socioeconómico muy bajo.

Objetivo: mejorar la adherencia al tratamiento antituberculoso

En 1993 la OMS declaró el estado de emergencia internacional frente a la tuberculosis y para ello se marcaron unos objetivos dirigidos a toda la población en general para conseguir, entre otras cosas, mejorar el cumplimiento del tratamiento.

Una de las estrategias para conseguir este objetivo consiste en la aplicación del tratamiento directamente observado (TOD), pero existen varios obstáculos que impiden generalizar esta medida, por ejemplo su elevado coste y la escasez de personal capacitado. Por ello en España, y según las recomendaciones nacionales del Ministerio de Sanidad [4], solo se incluyen en programas TOD a los pacientes con algún factor de riesgo para evitar que no realicen o realicen de manera incompleta el tratamiento.

Métodos de medición de la adherencia

Existen distintos tipos de métodos para medir la adherencia, todos ellos con sus ventajas y sus desventajas, por lo que no existe uno ideal que pueda ser considerado como *gold standard* [22].

Los métodos considerados directos u objetivos, como el TOD o la medición de concentraciones de fármacos o metabolitos en sangre o en orina, son caros y, además, en el caso de la realización de análisis sus resultados pueden verse afectados por interacciones con otros fármacos como los antiepilépticos.

Los demás métodos, llamados indirectos, son más subjetivos y muy variados, e incluyen: la utilización de cuestionarios para los pacientes o para sus cuidadores; los autoinformes o diarios realizados por el propio paciente; la terapia psicológica; el seguimiento telefónico manual o informatizado; la información escrita de refuerzo, los registros de dispensación farmacéutica, los recordatorios en el móvil, etc. Estos métodos indirectos son los más ampliamente utilizados, pero se consideran solo aproximaciones a la valoración de una correcta adherencia al tratamiento.

terberg [22], esta fácil distorsión de los resultados obtenidos es una desventaja compartida con otro método, como es el de los cuestionarios que se realizan al paciente o al cuidador por parte de personal sanitario.

Una revisión sistemática buscó la correlación entre los dispositivos electrónicos y los cuestionarios de autoinforme [28]. En ella se analizaron 41 de los 1679 artículos encontrados, y estos reflejaron que en la mayoría de ellos (68 %) existía una correlación significativa entre los dos métodos, ya fuese alta, moderada o baja.

En cuanto a la edad pediátrica, tanto en las Guías de Práctica Clínica de la OMS como en las de los CDC de Estados Unidos se recomiendan programas de TDO para todos los casos de infección latente o enfermedad tuberculosa en pacientes menores de 18 años. Esto no se aplica en nuestro país, al igual que en la población adulta, por falta de recursos económicos.



Otros métodos indirectos como el recuento de pastillas no consiguen poner de acuerdo a los autores de diferentes investigaciones. Mientras que para unos este método es eficaz y podría clasificarse como objetivo [23-25], para otros no debería considerarse un buen medidor de la adherencia, pues es muy manipulable [22]. Este método ha ido evolucionando desde el simple recuento de pastillas de los *blisters* hasta el uso de dispositivos electrónicos como las tapas Medication Event Monitoring System (MEMS) en los envases de comprimidos. Estas tapas contienen un microchip que mide la fecha y la hora en la cual los envases se abren. Algunos de los problemas relacionados con estos dispositivos son: su alto coste –lo cual reduce mayoritariamente su utilización a solo el área de investigación–; que deben ser validados previamente a su uso [26], y finalmente, que registran la apertura de su tapa, pero que nadie certifica que el paciente realmente toma la medicación [22].

También es interesante estudiar la discriminación entre la no adherencia intencional y la no intencional, pues las intervenciones que se requerirán para corregirla no serán las mismas. Según Garfield [27], el autoinforme de un paciente permitiría realizar dicha discriminación, y es además un método muy económico y discreto. NO obstante, la marcada sobrestimación de la adherencia hace de él un método no demasiado objetivo. Según Os-

Sea cual sea el método escogido para intentar mejorar el cumplimiento terapéutico, este tiene que ser fiable y validado [29], lo que reducirá los errores en el proceso de medición.

El destacado papel de enfermería en las intervenciones

Muchos son los autores que destacan la importancia del seguimiento enfermero en las intervenciones, con la aplicación de los métodos descritos, para aumentar la adherencia al tratamiento. El papel de la enfermera es importante, pues muchos de los procesos terapéuticos dependen directamente del seguimiento enfermero. Incluso algunos autores, como Haynes, que son críticos con la eficacia de estas intervenciones sobre el resultado clínico final esperado sobre el paciente, destacan este punto: «En la práctica es posible que las funciones de los/as enfermeros/as y los farmacéuticos se deban ampliar para incluir más orientación a los pacientes, y que esto promueva la mejoría de la adherencia a la medicación».

Pero sí, en general, la literatura acerca de intervenciones destinadas a mejorar el cumplimiento de las indicaciones de la medicación sigue siendo sorprendentemente pobre a pesar de su importancia, las investigaciones realizadas por enfermeras y la literatura disponible escrita

Salud pública

por enfermeras al respecto es todavía más escasa, y aún menos en el caso de edades pediátricas.

Una fuente importante de artículos sobre la adherencia al tratamiento antituberculoso llevado a cabo por enfermeras lo encontramos sobre todo en Estado Unidos y hacen referencia a las intervenciones de seguimiento y control realizadas por enfermeras en la población latinoamericana inmigrada a este país [10, 30, 31]. Estas intervenciones incluyen desde un mayor seguimiento con información escrita de refuerzo hasta la presencia en las visitas ambulatorias de una persona mediadora-traductora que traduzca o canalice mejor la información que se pretende transmitir.

La inmensa mayoría de literatura existente que trata de estas intervenciones y de su eficacia suele destacar los beneficios de todos estos métodos para aumentar en general la adherencia a los tratamientos de los pa-

realizar un abordaje individual en la elección del método y sus intervenciones, puesto que un sistema que es exitoso con un paciente puede no serlo con otro, y además resaltó que aunque algunos métodos sean ciertamente eficaces, la combinación de estos siempre será preferible.

En la Declaración de Naciones Unidas para este milenio se espera que la tuberculosis deje de ser un problema hacia el año 2050.

Conclusiones

La tuberculosis presenta una incidencia y prevalencia elevadas. A nivel mundial existen grandes diferencias en función del territorio en lo concerniente a estas tasas y su mortalidad. España presenta una incidencia superior a la de otros países de su entorno socioeconómico. El tratamiento es prolongado y con efectos secundarios



cientes, pero una revisión Cochrane [23] cuestiona si la eficacia de todas estas intervenciones se refleja sobre el resultado final con la obtención de una mejora clínica del paciente. Esta revisión incluyó 78 ensayos aleatorios que estudiaban a pacientes a los que se les había prescrito algún fármaco, incluidos los psiquiátricos, y estos fármacos debían prescribirse y autoadministrarse y el seguimiento que debía realizarse tenía que durar un mínimo de seis meses. Se concluyó que, en los tratamientos a corto plazo (donde se incluían básicamente infecciones agudas), las intervenciones, aun siendo sencillas, eran eficaces, mientras que, en los tratamientos a largo plazo (donde se incluían estudios para pacientes con fármacos antituberculosos, con VIH, con hipertensión, con diabetes, con esquizofrenia, con epilepsia, con depresión, con anticoagulantes orales, etc.), estas intervenciones eran más complejas y laboriosas y, aunque su combinación (información escrita, dispositivos de monitorización, cuestionarios...) podía aumentar la adherencia al tratamiento, ello no conllevaba necesariamente una mejoría clínica del paciente. El mensaje negativo que contiene esta revisión posiblemente no habría sido tan desalentador si se hubieran incluido ensayos que solo midieran el cumplimiento.

Osterberg, en otro artículo de revisión [22] sobre la adherencia a la medicación, destacó la importancia de

importantes, y esto se agrava en los niños. La adherencia al tratamiento es fundamental para controlar la enfermedad y evitar resistencias a los fármacos. Es importante identificar los marcadores epidemiológicos, clínicos o sociales (inmigración, drogadicción...) que permiten predecir una buena o una mala adherencia al tratamiento antituberculoso. A los factores de riesgo que dificultan el seguimiento del tratamiento en el adulto se tienen que sumar otros más específicos en el ámbito infantil.

Existen distintos tipos de métodos, directos e indirectos, para medir la adherencia al tratamiento antituberculoso, pero ninguno parece ser ideal. Toda la literatura revisada coincide en destacar la importancia de un seguimiento adecuado de estos pacientes para aumentar la adherencia. El rol de la enfermera y sus intervenciones son muy importantes.

Los profesionales de enfermería deberían realizar más estudios con el objetivo de conocer qué factores pueden mejorar la adherencia al tratamiento antituberculoso y poder, así, diseñar nuevas estrategias que se plasmen en intervenciones destinadas a mejorar el cumplimiento terapéutico y que redunden en un mejor control de la tuberculosis.



BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Health Organization. Estadísticas Sanitarias Mundiales. 2011 [Acceso 22 May 2013]. Disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS2011_Full.pdf
- [2] Grupo de trabajo de la Guía Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano (coordinador). 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. Guía de Práctica Clínica en el SNS: AATRM n.º 2007(26); 2009.
- [3] Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr* 2007; 66(6): 597-602.
- [4] Ministerio de Sanidad y Política Social, editor. Plan para la Prevención y el Control de la Tuberculosis en España. 2008 [Acceso 1 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.mspes.es>
- [5] Adams L, Starke J. Tuberculosis disease in children. 2011 [Acceso 1 Feb 2013]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children?source=search_result&search=tuberculosis+disease+in+children&selectedTitle=1%7E150
- [6] Alcaide J, Altet MN, Canela S. Epidemiología de la tuberculosis. *An Esp Pediatr*. 2000; 53(5): 449-57.
- [7] Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr*. 2009; 71(5): 447-58.
- [8] Altet MN, Alcaide J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64(1): 66-73.
- [9] Ríos M, Monleón-Getino T. A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006). *Eur J Epidemiol*. 2009; 24(7):381-7.
- [10] Ailinger RL, Black P, Nguyen N, Lasus H. Predictors of adherence to Latent Tuberculosis Infection therapy in Latino immigrants. *J Community Health Nurs*. 2007; 24(3): 191-8.
- [11] Fortún J, Martín-Dávila P, Rodríguez JM, Navas E, Moreno S. Infección por Mycobacterium tuberculosis. *Medicine*. 2010; 10(56): 3808-19.
- [12] Medina J, Calero C, Álvarez F, Romero A. Tuberculosis pulmonar. *Medicine* 2010;10(67):4587-96.
- [13] Martínez E, Mateos F, Blanch JJ, Salinas A, García M. Tuberculosis extrapulmonar. Formas clínicas. *Medicine*. 2010; 10(56): 3820-9.
- [14] Laínez S, Martínez MB, Costa A, Rodríguez M. Indicaciones de profilaxis y quimioprofilaxis de la tuberculosis. *Medicine*. 2010; 10(56): 3865-9.
- [15] Fresard I, Bridevaux PP, Rochat T, Janssens JP. Adverse effects and adherence to treatment of rifampicine 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141: w13240.
- [16] Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, Blanquer R, Casals M, Working Group on Completion of tuberculosis Treatment in Spain. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research*. 2009; 10: 121.
- [17] Sanz B, Blasco T, Galindo S. Abandono del tratamiento antituberculoso en la población inmigrante: la movilidad y la falta de apoyo familiar. *Gac Sanit*. 2009; 23(Supl. 1): 80-5.
- [18] Basterrechea M, Sancho R, Idigoras P, Temprano M. Caracterización de los casos de tuberculosis en población autóctona y extranjera de Guipúzcoa en el período 2003-2007. *Gac Sanit*. 2009; 23(Supl. 1): 74-9.
- [19] Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección latente en niños. *An Pediatr*. 2006; 64(1): 59-65.
- [20] Adams L, Starke J. Latent tuberculosis infection in children. 2011 [Acceso 1 Feb 2013]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children?source=search_result&search=tuberculosis+disease+in+children&selectedTitle=2%7E150
- [21] Berkowitz F, Severens J, Blumberg H. Exposure to Tuberculosis among Newborns in a Nursery: Decision Analysis for Initiation of Prophylaxis. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2006; 27(6): 604-11.
- [22] Osterberg L. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5): 487-97.
- [23] Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence [Revisión]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 4: CD000011.
- [24] De Bleser L, Vincke B, Dobbels F, Happ MB, Maes B, Vanhaecke J, et al. A new electronic monitoring device to measure medication adherence: usability of the Helping Hand™. *Sensors (Basilea)*. 2010; 10(3): 1535-52.
- [25] Deschamps AE, Graeve VDE, van Wijngaerden E, De Saar V, Vandamme A, van Vaerenbergh K, et al. Prevalence and correlates of nonadherence to antiretroviral therapy in a population of HIV patients using Medication Event Monitoring System. *AIDS Patient Care STDs*. 2004; 18(11): 644-57.
- [26] De Bleser L, De Geest S, Vincke B, Ruppert T, Vanhaecke J, Dobbels F. How to test electronic adherence monitoring devices for use in daily life: a conceptual framework. *Comput Inform Nurs*. 2011; 29(9): 489-95.
- [27] Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: A systematic review. *BMC Medical Research Methodology*. 2011; 11: 149.
- [28] Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(12): 1097-107.
- [29] Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65(23): 2276-2284.
- [30] Ailinger RL, Moore JB, Nguyen N, Lasus H. Adherence to latent tuberculosis infection therapy among Latino immigrants. *Public Health Nurs*. 2006; 23(4): 307-13.
- [31] Ailinger RL, Martyn D, Lasus H, Lima 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.

4.2. ARTICLE 2

Guix-Comellas, E.M., Rozas-Quesada, L., Force-Sanmartín, E., Estrada-Masllorens, J.M., Galimany-Masclans, J., Noguera-Julian, A. (2015) Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: research protocol. *Journal of Advanced Nursing*, 71(9):2189-2199. doi: 10.1111/jan.12656

ISI Journal Citation Reports® Ranking: 2016; 13/116 Nursing (SCIE).

Impact Factor: 1,998 - Quartile in Category: Q1.

PROTOCOL

Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: research protocol

Eva Maria Guix-Comellas, Librada Rozas-Quesada, Enriqueta Force-Sanmartín,
Joan Maria Estrada-Masllorens, Jordi Galimany-Masclans & Antoni Noguera-Julian

Accepted for publication 4 February 2015

Correspondence to E.M. Guix-Comellas:
e-mail: evaguix@ub.edu

EGC and ANJ share credit for senior
authorship.

Eva Maria Guix-Comellas MSc RN
Professor, PhD Candidate
Department of Medical and Surgical
Nursing, University of Barcelona, Spain

Librada Rozas-Quesada MSc RN
Staff Nurse
Paediatric Tuberculosis Referral Unit,
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona,
Spain

Enriqueta Force-Sanmartín PhD RN RM
Professor
Department of Medical and Surgical
Nursing, University of Barcelona, Spain

Joan Maria Estrada-Masllorens MSc PhD RN
Professor
Department of Medical and Surgical
Nursing, University of Barcelona, Spain

Jordi Galimany-Masclans MSc PhD RN
Professor
Department of Public Health, University of
Barcelona, Spain

Antoni Noguera-Julian PhD RM
Doctor
Paediatric Tuberculosis Referral Unit,
Infectious Diseases, Department of
Paediatrics, Hospital Sant Joan de Déu,
University of Barcelona, Spain

GUIX-COMELLAS E.M., ROZAS-QUESADA L., FORCE-SANMARTÍN E.,
ESTRADA-MASLLORENS J.M., GALIMANY-MASCLANS J. & NOGUERA-
JULIAN A. (2015) Influence of nursing interventions on adherence to treatment
with antituberculosis drugs in children and young people: research protocol. *Journal of Advanced Nursing* 00(0), 000–000. doi: 10.1111/jan.12656

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of nursing interventions on adherence to antituberculosis medication in a paediatric cohort (aged 0–18 years) and to identify the risk factors for non-compliance.

Background. After primary infection, children have a higher risk of developing tuberculosis and the severity of the disease is worse in children. Adherence to treatment is essential to control both latent infection and tuberculosis disease.

Design. Phase 1: retrospective descriptive analysis ($n = 270$) in children and young people receiving antituberculosis treatment. Phase 2: quasi-experimental, longitudinal, prospective study ($n = 100$). The results of the two phases will be compared.

Methods. Phase 1: in children followed up during the period 2011–2013 (non-intervention group), the level of adherence and its associated epidemiological, sociocultural and clinical risk factors will be analysed. Phase 2: educational (written information in the child's mother tongue and follow-up telephone calls) and monitoring (Eidus-Hamilton test and follow-up questionnaire) nursing interventions will be implemented. The results of the two phases will be compared. The definitive Nurse-led Follow-up Programme will then be designed. This project was funded in October 2013.

Discussion. The risk factors for poor adherence to antituberculosis therapy need to be identified to optimize treatment success in latent tuberculosis infection and disease in children and young people. Simultaneous application of several educational and monitoring methods in nurse-led follow-up shall improve adherence in children and adolescents in our setting. These results may also be applicable in other settings, where tuberculosis is more prevalent and directly observed treatment strategies are not available.

Keywords: adherence, children, health education, latent tuberculosis infection, nursing, public health, tuberculosis

Why is this research protocol needed?

- Tuberculosis continues to be one of the leading causes of morbidity and mortality in many countries in the world, posing a serious Public Health problem.
- The education and follow-up activities carried out by nurses are a critical factor in increasing children's and young people's level of adherence to treatment with anti-tuberculosis drugs.
- Few studies have been conducted on adherence to anti-tuberculosis treatment in children and young people.

Introduction

Tuberculosis (TB) continues to be one of the leading infectious causes of morbidity and mortality in many countries, posing a serious Public Health problem. The worldwide prevalence of TB disease is between 12–16 million cases, which makes it the most prevalent infectious disease in the world (World Health Organization [WHO] 2011, Marcos *et al.* 2014).

There are large geographical differences in TB prevalence worldwide. Although 75% of all cases of TB are limited to a list of 22 developing countries (Adams & Starke 2014a), the incidence in some developed countries has recently increased in association with migration flows (Alcaide *et al.* 2000, Ailinger *et al.* 2007, Lew *et al.* 2008, Ríos & Monleón-Getino 2009, Pang *et al.* 2014). In the UK, the number of new cases of TB is currently at its highest since the 1970s, with the incidence increasing by 75% in the last 20 years. Of these cases, 73% are diagnosed in the population born outside the country (Abubakar *et al.* 2011). Similarly, in Spain, the percentage of people with TB who were born abroad is 46% (Caylà *et al.* 2009).

According to the WHO, it is estimated that there are approximately 9.4 million, new cases of TB per year worldwide and half a million of these will be caused by multi-drug-resistant strains; the estimated therapeutic success rate worldwide for drug-sensitive TB is approximately 86% (WHO 2011). Drug resistances are a result of poor therapeutic compliance, due to either failure to take doses or failure to complete the course of treatment.

Early diagnosis, the availability of a suitable treatment, correct adherence to therapy and contact investigations are the key factors in controlling the disease, as pointed out by several TB clinical practice guidelines (Centers for Disease Control & Prevention [CDC] 2005, Ministerio de Sanidad y Política Social (Ministry of Health & Social Policy) 2008,

Sistema Nacional de Salud, Grupo de Trabajo de la Tuberculosis & Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya (National Health System, Working Group on Tuberculosis & Agency of Information, Evaluation & Health Quality in Catalanian) 2009, National Institute for Health & Clinical Excellence [NICE] 2011, WHO 2011). Children and older people are at higher risk for the development of TB disease than the rest of the population, especially those under the age of 5 and over the age of 65 years (Newton *et al.* 2008).

The importance of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children is very well-documented (CDC 2005, NICE 2011). In infants and toddlers, latent TB infection (LTI) occurs more often (40% of cases, as compared with 10% in adults) and rapidly progresses to active TB and when this happens, more severe forms of TB disease, such as miliary and meningial TB, are more frequent (Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases) 2006, Adams & Starke 2014b) and are associated with higher rates of morbidity and mortality. The risk of developing TB disease and its severity are inversely proportional to the child's age, i.e. the younger the child, the greater the risk.

Background

Antibiotic treatments are available for LTI and TB disease. The purpose of treating LTI is to prevent the infection from progressing to disease. Latent TB infection is defined as a positive tuberculin skin test (TST) or IGRA test in a non-symptomatic patient who has a normal chest X-ray (Cruz & Starke 2012, Zumla *et al.* 2013). The treatment for LTI is called secondary chemoprophylaxis and for decades, it has been a key point in controlling TB in countries with low TB incidence. Since children show a higher risk of developing TB disease after LTI, primary chemoprophylaxis must also be considered in cases where TST and IGRAs initially test negative but close contact with a patient with smear-positive pulmonary TB has been documented (Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases) 2006). This is because TST and IGRA tests are based on a type IV hypersensitivity reaction and they may take up to 8–12 weeks to test positive after initial infection, which is long enough for a child to develop TB disease. If the child remains asymptomatic and repeated TST or IGRA tests remain negative after these 8–12 weeks, primary chemoprophylaxis can be stopped. The drug of choice for primary and secondary chemoprophylaxis is isoniazid. In the case of LTI, a 6–9 month regimen is recommended. When taken as prescribed, isoniazid

JAN: PROTOCOL

efficacy rates over 95% have been reported (Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases) 2006).

When a diagnosis of TB disease has been established, there are several possible therapeutic regimens. In Spain, first-line treatment currently consists of a combination of four drugs: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, in both adults and children, for a 2-month induction phase, which must then be completed with bithrapy (isoniazid plus rifampicin) during a 4-month maintenance phase in most people (Sistema Nacional de Salud, Grupo de Trabajo de la Tuberculosis & Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya (National Health System, Working Group on Tuberculosis & Agency of Information, Evaluation & Health Quality in Catalanian) 2009).

When these treatments are completed properly (with good adherence), they are very effective in curing TB and preventing its transmission to other people. Adherence refers to the degree to which the patient complies with the prescribed treatment and the instructions given by healthcare professionals. The problem lies in the fact that these are long-term daily treatments with complex dosage (number of tablets, fasting requirements, toxicity, etc.), that often leads to sub-optimal adherence, which can result in the disease not being cured and the development of resistance (Mellado *et al.* 2009). By consensus, a minimum of 80% of the prescribed doses must have been taken for chemoprophylaxis or treatment to have been considered sufficient (Hirsch-Moverman *et al.* 2008).

Adherence to anti-TB drugs is a complex phenomenon that depends on a wide range of factors, including structural factors (poverty, gender and discrimination), patient factors (motivation, knowledge, beliefs and attitudes) and social context and health service factors (Munro *et al.* 2007). For instance, in children, adherence depends on the motivation of the parents, while adherence to any chronic medication becomes more challenging during adolescence. Several other factors have been associated with poor compliance with anti-TB medication in adults: imprisonment, drug use, homelessness, etc. (Caylà *et al.* 2009).

Migratory movements are currently considered the key point in understanding the recent increase in TB incidence in Europe and the US (Altet & Alcaide 2006, Anderson *et al.* 2009, Basterrechea *et al.* 2009, Klinkenberg *et al.* 2009, Mulder *et al.* 2009, Sanz *et al.* 2009, Zenner *et al.* 2013). This immigrant population is associated with factors that make it difficult to monitor treatment compliance and proper control of TB infection or disease, such as living in small, overcrowded spaces with many other people,

Adherence to antituberculosis treatment in children

geographical mobility, lack of perception of the risk associated with TB or LTI and language difficulties.

In addition to these risk factors for low adherence in adults, there are others that are more specific to children and young people: pharmaceutical presentations that are not suitable for children below 6 years old (size of the tablets, lack of oral solutions or fixed-dose combinations, unpleasant organoleptic characteristics, etc.) and dependence on an adult. These factors probably have a negative effect on the child's level of adherence (Craig *et al.* 2009).

The rates of adherence to treatment in LTI and TB disease in the general population vary according to different studies, but range between 61-86%, depending on the length of treatment (3-9 months) and the number of drugs used. Several studies have shown that longer treatments tend to be associated with worse adherence (Ailinger *et al.* 2007, Lobue & Menzies 2010, Fresard *et al.* 2011). The rates for completion of anti-TB treatment reported specifically among children and adolescents are low: between 40-70% (Van Zyl *et al.* 2006, Powell *et al.* 2008, Cruz & Starke 2012, Chang *et al.* 2014).

There are several methods for ensuring adherence to anti-TB treatment. The most objective method is directly observed therapy (DOT). In 1993, the WHO tried to raise governments' awareness of the delicate Public Health problem posed by TB by declaring an international state of emergency and establishing new strategies to achieve global control of the disease. Several measures were taken, one of which was the inclusion of DOT in protocols (Altet & Alcaide 2006). This method consists of the patient taking the medication every day under the direct supervision of a healthcare professional. To date, this measure remains the only way to ensure optimal adherence to anti-TB treatment (Osterberg & Blaschke 2005, Haynes *et al.* 2008).

In children and adolescents, both the WHO and the CDC in Atlanta recommend DOT in all cases (CDC 2011, WHO 2011). In Spain, DOT is not universally available due to the drawback of its economic cost. In our setting, DOT use is limited to individual cases where the risk of poor therapeutic compliance is high or when drug-resistant strains are identified. There are various alternative methods to monitor adherence to anti-TB treatment, such as questionnaires, self-report diaries, tablet counting (either manually or using electronic devices), testing for isoniazid metabolites in urine, etc., but none of them can be considered as objective or direct as DOT (Shi *et al.* 2010, De Bleser *et al.* 2011, Garfield *et al.* 2011).

Aims

The primary aim of this study was to evaluate how the level of adherence to anti-TB medication improves when new nursing interventions are introduced in the follow-up of children and young people diagnosed with close contact with a TB patient, LTI or TB disease.

The secondary objectives are:

- To identify epidemiological, clinical or social markers that make it possible to predict good or poor adherence to anti-TB treatment in children and young people.
- To design a Nurse-led Follow-up Programme based on the previously identified markers to achieve better health education and better compliance with anti-TB treatment in children and young people.

Research hypothesis

The study intends to show that a Nurse-led Follow-up Programme that improves the information that children and their parents or carers receive about TB infection or disease,

together with the application of several indirect adherence measurement methods, will improve adherence to anti-TB treatment in children and young people.

Design and methodology

Study design

The study being presented here includes two phases (Figure 1):

Phase 1: retrospective descriptive analysis of the level of adherence to anti-TB treatment prescribed to a cohort of children and young people undergoing follow-up in the Tuberculosis Unit during the period from January 2011–December 2013 and the epidemiological, sociocultural and clinical variables associated with it.

Phase 2: quasi-experimental, longitudinal, prospective study lasting 1 year (September 2014–August 2015). The historical cohort analysed in Phase 1 will be used as the comparison population. New nurse-led educational and monitoring interventions aimed at adherence improvement will be implemented in the patients' follow-up.

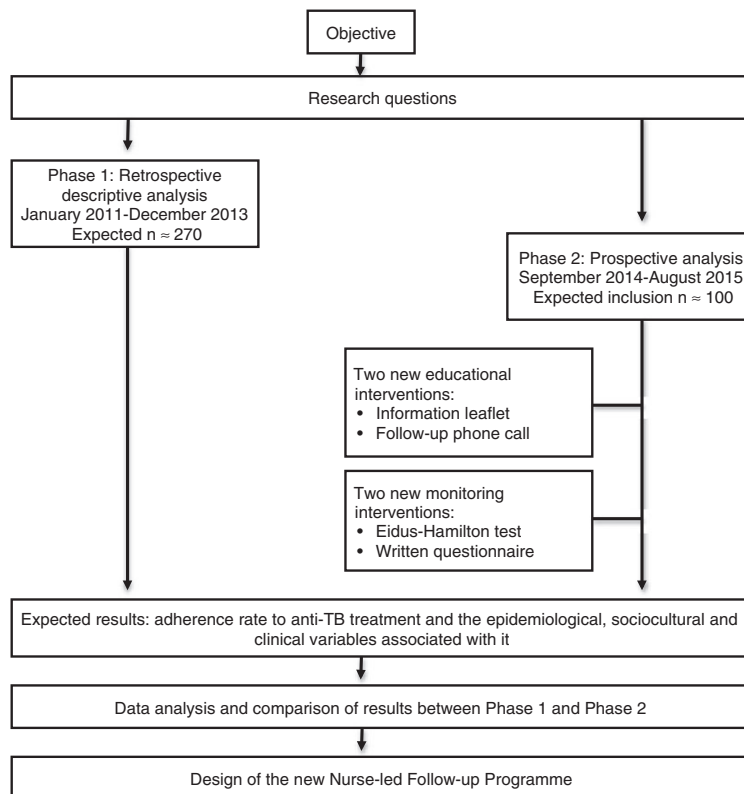


Figure 1 Study procedure.

JAN: PROTOCOL

Adherence to antituberculosis treatment in children

In Phase 2, the scheduled visits will be as follows:

- Children and adolescents receiving chemoprophylaxis due to close contact with a TB patient or LTI: baseline visit, when treatment begins, 15 days later and 3 months later (end of treatment in most cases).
- People being treated for TB disease: baseline visit, when treatment begins, 2 weeks later, 3 months later and 6 months later (end of treatment in most cases).

Four new nurse-led interventions will be implemented: two educational interventions (1 and 2) and two monitoring interventions (3 and 4):

- Measure 1: the children's father, mother or carer and the young people themselves, in the case of adolescents (>12 years), will be given a leaflet including questions and answers about the most common doubts that people have about anti-TB treatment (what to do if you forget a dose, if you vomit, if you have stomach ache, etc.). This leaflet has been translated into 10 different languages: Spanish and Catalan (the two official languages of the country), English, French, German, Russian, Romanian, Chinese, Urdu and Arabic.
- Measure 2: a follow-up telephone call will be made 7-10 days after the baseline visit and whenever they fail to attend scheduled visits. This call will be used to reinforce the information, answer any questions that may arise and insist on the importance of proper follow-up.
- Measure 3: the Eidus-Hamilton test will be performed twice during follow-up by study nurses, 2 weeks after anti-TB treatment begins and at the end of treatment.

Briefly, this test qualitatively measures isoniazid metabolites (acetyl-isoniazid) in urine and is considered an indirect indicator of compliance with anti-TB treatment. Its random or systematic use during patients' visits makes it possible to gain an objective estimation of the level of therapeutic adherence (Clark *et al.* 2007).

- Measure 4: the carer or the children and young people aged >12 years will be asked to complete a written questionnaire about adherence to anti-TB treatment at all follow-up visits (Figure 2). This questionnaire has been partially adapted from two validated questionnaires on adherence to chronic therapies (SMAQ compliance and Hermes test; Svarstad *et al.* 1999, Chamorro *et al.* 2008, respectively).

Since DOT is not routinely available in our setting, the level of adherence will be assessed by means of several risk situations that are considered predictors of poor adherence. In Phase 1, non-adherence will be defined by the presence of any of the following situations:

- At follow-up visits, it is calculated or the child or relatives state that he/she has failed to take >20% of the previously prescribed anti-TB treatment.
- The child fails to attend two or more scheduled visits without justification.
- DOT is indicated for any reason.
- The child or relatives intentionally stop the previously prescribed anti-TB treatment.

Two new criteria will be introduced in Phase 2 to define non-adherence:

1	Can you tell me the name of the medication you are taking for TB?	YES	NO		
2	How many tablets of this medication do you take each day?	KNOWS	DOESN'T KNOW		
3	Did you ever forget to take the medication?	YES	NO		
4	Do you always take the drugs while fasting?	YES	NO		
5	After taking the medication, do you always wait a while (20-30 minutes) before eating?	YES	NO		
6	Have you ever stopped taking the medication because you felt worse after taking it?	YES	NO		
7	Did you forget to take the medication at the weekend?	YES	NO		
8	In the last week, how many doses have you missed?	0	1-2	3-4	5-7
9	Since the last visit, how many doses have you missed?				

Figure 2 Adherence monitoring questionnaire to be used in Phase 2 of the Study Protocol. Carers and adolescents aged >12 years will be asked to complete the questionnaire at all follow-up visits. Adapted from the SMAQ compliance test (questions 3 and 7-9; Svarstad *et al.* 1999) and Hermes test (questions 1, 2 and 6; Chamorro *et al.* 2008).

E.M. Guix-Comellas et al.

- A negative Eius-Hamilton urine test in one or more follow-up visits.
- A questionnaire showing that compliance is below 80% of the prescribed anti-TB treatment.

The level of adherence to anti-TB treatment will be identified retrospectively in Phase 1 of the study, as will the risk factors associated with adherence in our cohort. Once Phase 2 is complete, the results will be compared with those of Phase 1 and the success of the new nurse-led interventions will be assessed. Final results will be used to design the definitive Nurse-led Follow-up Programme that will be implemented in the Tuberculosis Unit. This study was funded in October 2013; Phase 1 began in January 2014 and Phase 2 is due to begin in September 2014.

Study setting

Outpatient Tuberculosis Unit of a tertiary-care paediatric centre in Catalonia (Northeast Spain), which serves as referral centre for TB in Regió Sanitària Barcelona Sud (1,346,000 inhabitants, 16.5% of whom below 18 years of age). The incidence rate of TB in Catalonia has decreased from 21.6 per 100,000 population in 2004-16.3 in 2012.

Participants

In Phase 1, anonymous data from all children and adolescents (aged 0-18 years) who started anti-TB treatment due to close contact with a TB patient (primary chemoprophylaxis), LTI or TB disease from January 2011–December 2013 will be collected from clinical charts. In Phase 2, all children and young people aged <19 years in whom anti-TB treatment is recommended will be eligible.

Exclusion criteria

- Referral from another centre after anti-TB treatment has already begun.
- Patients suffering from other chronic diseases that require hospital follow-up and/or other chronic therapies.
- Known poor previous adherence to anti-TB treatment (if treatment is being repeated or restarted).
- A significant language barrier that prevents the child or his/her relatives from understanding the study properly.

The sample size is expected to be approximately 270 children and young people in Phase 1. Phase 2 will include a 1-year period (September 2014–August 2015); based on previous figures from clinical practice in our Tuberculosis Unit,

it is expected that around 100 new children and adolescents will be eligible for inclusion during this period.

According to published data (Van Zyl *et al.* 2006, Powell *et al.* 2008, Cruz & Starke 2012, Chang *et al.* 2014), the adherence rate in the retrospective group (Phase 1) of children will range from 40-70%. In an unilateral chi-square proportion comparison test for independent samples, with a significance level of 5% and an 80% power, a 2/1 ratio in Phase 1/Phase 2 group sizes and assuming a 15% significant increase in adherence rate after nurse-led interventions (60% in Phase 1 and 75% in Phase 2), 182 and 91 children and adolescents in Phase 1 and Phase 2 groups would be needed, respectively. Should 10% of them be lost to follow-up in the experimental group, 102 children or young people would be needed.

Data collection

Data to be collected in both Phase 1 and Phase 2 are:

- Sociodemographic data: age, sex, the child's country of birth and the family's country of origin. Existence of a language barrier.
- Clinical data: indication for anti-TB treatment (primary or secondary chemoprophylaxis, or TB treatment), planned duration of treatment, start date and end date of treatment, number of tablets or units of medication (in case of suspensions) per day, drug and type of toxicity. Adherence or non-adherence to anti-TB treatment (as a dependent variable) and the reasons for non-adherence according to previously defined criteria.
- Clinical data of the index case: whether the index case is known or not, whether he/she lives with the patients and type of TB disease.
- Only in Phase 2: adherence questionnaires (Figure 2) and results of the Eius-Hamilton test.

Data analysis

Phase 1 and Phase 2 data will be collected in a Microsoft XP Access database and analysed using SPSS software, version 22.0. Qualitative variables will be described in terms of proportions, calculating 95% confidence intervals. Quantitative variables will be described using mean and median as measures of centrality and standard deviation and interquartile range as measures of dispersion.

The normality of the distribution of quantitative variables will be checked using the Kolmogorov–Smirnov test and appropriate parametric and nonparametric tests will be used for univariate analysis. The multivariate analysis will

JAN: PROTOCOL

include logistic regression techniques; $P < 0.05$ will be considered statistically significant.

Ethical considerations

This project has been approved by the university Ethics Committee (July 2013) and the hospital Ethics Committee (September 2013). Before inclusion in Phase 2, written informed consent from parents or legal guardians will be obtained, and written informed assent from young people aged 12 years or older, in agreement with Spanish regulations (Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente). For younger children, the investigator will focus on providing basic information about what will happen and responding to questions and concerns. For older children and teenagers, the assent will be similar to the consent process for adults. Beyond signing documentation of consent and assent, parents and children will be involved in discussions and decisions about research participation in an ongoing process during the study.

Confidentiality is guaranteed. A confidentiality agreement has been signed between the principal investigator and a legal representative of the centre where the study will be conducted. In this document, the principal investigator undertakes to comply with the obligations of professional secrecy and confidentiality established in article 10 of the Personal Data Protection Act, which will remain effective even after the study has ended.

The anonymity of all participants will be ensured by replacing the name and surnames with an identification number and the collected data will be computerized and may only be accessed using a restricted password.

Validity and reliability

Scientific rigour is ensured on the basis of reliability, credibility and safety. In Phase 2, the interviews at scheduled visits will always be carried out by the same people. Children and adolescents will be seen by just two nurses and one doctor in the Tuberculosis Unit and only those three people will collect the information obtained.

Discussion

The main aim of our study was to see how nursing educational interventions (leaflets about TB written in the patient's mother tongue and follow-up telephone calls) can improve adherence to anti-TB treatment. Two nurse-led monitoring interventions will be implemented as well: the Eidus-Hamilton test to detect isoniazid metabolites in urine and completion of a questionnaire.

Adherence to antituberculosis treatment in children

There is no consensus as to the best methods for ensuring adherence to anti-TB treatment. All of them have advantages and disadvantages, which means that there is no ideal method that can be considered the gold standard (Osterberg & Blaschke 2005). DOT is considered the best strategy for ensuring adherence to anti-TB treatment (CDC 2011, NICE 2011), but it is very costly and not affordable in our setting. Moreover, a Cochrane review suggested that DOT is no more effective than self-supervised medicines (Noyes & Popay 2007), although analysed studies on DOT were scarce, heterogeneous and often implemented together with other organizational and structural changes to treat TB. In any case, it seems that person-centred support DOT strategies would be more likely to increase adherence as compared with an inspection approach.

There are also several indirect indicators of adherence to treatment. These methods are more subjective and vary a great deal. These include measuring the concentrations of drugs or their metabolites in the blood or urine (Clark *et al.* 2007), doctors and nurses using questionnaires to interview patients and/or carers, self-report studies or diaries completed by the patient, pharmaceutical dispensation records and pill counts using electronic record keepers and mobile phone reminders (Granger & Bosworth 2011). Indirect methods such as questionnaires and self-report studies are the most widely used because of their simplicity, but they can be very easily distorted by the patient (Kimberlin & Winterstein 2008, Garfield *et al.* 2011). People are often reluctant to admit to non-adherence in clinical interviews and questionnaires (Svarstad *et al.* 1999). These methods can therefore only be considered an approximate estimation of correct adherence to treatment (Haynes *et al.* 2008, Shi *et al.* 2010, De Bleser *et al.* 2011). Although some methods are more effective than others, it is always recommended that two or more of them be used in combination (Svarstad *et al.* 1999, Osterberg & Blaschke 2005), as is the intention in this project, which will combine a questionnaire and the Eidus-Hamilton test.

The Eidus-Hamilton test and other methods of measuring isoniazid metabolites are usually considered among the most objective for monitoring adherence (Osterberg & Blaschke 2005, Clark *et al.* 2007) and in this study, they will be complemented with a questionnaire adapted from two validated questionnaires for monitoring adherence in patients with HIV infection (SMAQ, the Simplified Medication Adherence Questionnaire; Svarstad *et al.* 1999) and people with hypertension (the Hermes Test; Chamorro *et al.* 2008), as there is no validated questionnaire specifically designed for people receiving anti-TB treatment (Svarstad *et al.* 1999, Chamorro *et al.* 2008).

E.M. Guix-Comellas et al.

Different educational and monitoring interventions have been implemented separately to increase adherence to anti-TB treatment (Ailinger *et al.* 2006, Garfield *et al.* 2011), but there are few studies that include the simultaneous application of two or more interventions (Clark *et al.* 2007, Ailinger *et al.* 2010), some of which are rather outdated (Vidal *et al.* 1992, Salleras *et al.* 1993).

The most common educational interventions include psychological therapy, manual or computerized telephone follow-up and written information on TB as reinforcement. Educational and counselling interventions may increase the success rate for completion of treatment, but the extent of its benefit will depend on the nature of the intervention and each population's specific situation (M'Imunya *et al.* 2012). In Spain, a study with children where two interventions were applied, telephone calls and home visits, both carried out by nurses, managed to increase correct completion of treatment from 65% to 94% and 95% respectively (Salleras *et al.* 1993). In the US, a study conducted in adolescents using peer counselling did not increase the success rate (adherence rate of 75%) as compared with the control group receiving usual care (Morisky *et al.* 2001). Another study among inmates in America managed to double the adherence rate with education and counselling, which could have been considered successful were it not for the initial rate of adherence being so low (24%) (White *et al.* 2002).

The implementation of either of these interventions, education or monitoring, is of little use if the risk factors for poor adherence to anti-TB treatment are not previously identified. Several authors have identified immigration as a risk factor for poor adherence (Altet & Alcaide 2006, Anderson *et al.* 2009, Basterrechea *et al.* 2009, Caylà *et al.* 2009, Klinkenberg *et al.* 2009, Mulder *et al.* 2009, Sanz *et al.* 2009, Abubakar *et al.* 2011, Zenner *et al.* 2013), but very few have applied a specific measure for improving adherence among the immigrant population. By using a cultural intervention in this subpopulation, it may be possible to improve compliance with treatment (Ailinger *et al.* 2010); in our study, this is the aim of translating the information leaflets into the foreign languages that are most common in our community. Many authors also stress the importance of nurse-led follow-up when applying these interventions (Osterberg & Blaschke 2005). The correct application of these methods depends directly and almost exclusively on the nurse. Even certain authors who are critical about the usefulness of these interventions in terms of the patient's expected clinical outcome recognize that nurses play an essential role (Haynes *et al.* 2008). Worldwide, few studies on

adherence to anti-TB treatment and the associated risk factors have been conducted by nurses, the American school being the most statistically significant of these (Ailinger *et al.* 2006, 2010).

Limitations

In Phase 1, the project shows the typical limitations of retrospective studies, including the opportunity of incomplete or missing data in clinical charts. In Phase 2, a selection bias could occur: people with good adherence to treatment will probably attend scheduled visits more often than people with poor adherence. Therefore, unjustified absence at two or more scheduled visits will be one of the criteria for considering a patient to be non-adherent. The comparison between the results of Phases 1 and 2 could be criticized from a methodological point of view, as they cover two different periods of time. Finally, people in Phase 2 will be included in a non-randomized manner and DOT, the gold standard to assess adherence to anti-TB treatment, will not be available.

Conclusion

This study will identify the level of adherence to anti-TB treatment in children and young people and its associated risk factors in our setting and will lead to the design of a new Nurse-led Follow-up Programme for this population. The increase in the level of adherence to anti-TB treatment shall eventually improve the clinical outcomes in the middle term. Our results may modestly help to address the patient-centred interventions needed to overcome the structural, personal and social barriers that limit adherence to anti-TB drugs when DOT is not available and may be of use in other settings and age ranges.

Funding

This study forms part of the project entitled "Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people", funded by the Official Barcelona Nurses Association (COIB) within the framework of the "2013 COIB Research Grants" (PR-1819-13) after a rigorous evaluation process by an External Expert Research Evaluation Committee.

Conflict of interest

No conflict of interest has been declared by the authors.

JAN: PROTOCOL

Adherence to antituberculosis treatment in children

Author contributions

All authors have agreed on the final version and meet at least one of the following criteria [recommended by the IC-MJE (http://www.icmje.org/ethical_1author.html)]:

- substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
- drafting the article or revising it critically for important intellectual content.

References

- Abubakar I., Lipman M., Anderson C., Davies P. & Zumla A. (2011) Tuberculosis in the UK: time to regain control. *British Medical Journal* **343**, d4281. doi: 10.1136/bmj.d4281.
- Adams L. & Starke J. (2014a) Tuberculosis disease in children. In *UpToDate* (Post T.W., ed.), UpToDate, Waltham, MA. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children?source=search_result&search=tuberculosis+disease+in+children&selectedTitle=1%7E150 on 30 November 2014.
- Adams L. & Starke J. (2014b) Latent tuberculosis infection in children. In *UpToDate* (Post T.W., ed.), UpToDate, Waltham, MA. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children?source=search_result&search=tuberculosis+disease+in+children&selectedTitle=2%7E150 on 30 November 2014.
- Ailinger R.L., Moore J.B., Nguyen N. & Lasus H. (2006) Adherence to latent tuberculosis infection therapy among latino immigrants. *Public Health Nursing* **23**, 307–313.
- Ailinger R.L., Black P., Nguyen N. & Lasus H. (2007) Predictors of adherence to Latent Tuberculosis Infection therapy in latino immigrants. *Journal of Community Health Nursing* **24**, 191–198.
- Ailinger R.L., Martyn D., Lasus H. & Lima N. (2010) The effect of a cultural intervention on adherence to latent tuberculosis infection therapy in latino immigrants. *Public Health Nursing* **27**, 115–120. doi:10.1111/j.1525-1446.2010.00834.x.
- Alcaide J., Altet M.N. & Canela S. (2000) Epidemiología de la tuberculosis (Epidemiology of tuberculosis). *Anales Españoles de Pediatría* **53**, 449–457.
- Altet M.N. & Alcaide J. (2006) Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI (Control and elimination of tuberculosis in Spain: strategies for the XXI Century). *Anales Españoles de Pediatría* **64**, 66–73.
- Anderson L.F., Laurenson I.F., Blatchford O., Shakir E., McMenamin J., Johnston F. & Stevenson J. (2009) Trends in multidrug-resistant tuberculosis in Scotland, 2000–7. *Eurosurveillance* **14**, ArticleId 19149.
- Basterrechea M., Sancho R., Idígoras P. & Temprano M. (2009) Caracterización de los casos de tuberculosis en población autóctona y extranjera de Guipúzcoa en el período 2003–2007 (Characterization of cases of tuberculosis in native and foreign population of Guipúzcoa in 2003–2007). *Gaceta Sanitaria* **23**, 74–79.
- Caylà J.A., Rodrigo T., Ruiz-Manzano J., Caminero J.A., Vidal R., García J.M., Blanquer R., Casals M. & the Working Group on Completion of tuberculosis Treatment in Spain (2009) Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research* **10**, 121. doi:10.1186/1465-9921-10-121.
- Centers for Disease Control and Prevention (2005) Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from The American Thoracic Society, CDC & Infectious Diseases Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **54**, 1–81.
- Centers for Disease Control and Prevention (2011) Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent mycobacterium tuberculosis infection. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **60**, 1650–1653.
- Chamorro M.A., García-Jiménez E., Amariles P., Rodríguez A. & Faus M.J. (2008) Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica (Screening tests for measuring adherence used in clinical practice). *Atención Primaria* **40**, 413–417.
- Chang S.H., Eitzman S.R., Nahid P. & Finelly M.L. (2014) Factors associated with failure to complete isoniazida therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Journal of Infection and Public Health* **7**, 145–152. doi:10.1016/j.jiph.2013.11.001.
- Clark P.M., Karagoz T., Apikoglu-Rabus S. & Izzettin F.V. (2007) Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy* **64**, 497–506. doi: 10.2146/ajhp050543.
- Craig S.R., Adams L.V., Spielberg S.P. & Campbell B. (2009) Pediatric therapeutics and medicine administration in resource-poor settings: a review of barriers and an agenda for interdisciplinary approaches to improving outcomes. *Social Science and Medicine* **69**, 1681–1690. doi:10.1016/j.socscimed.2009.08.024.
- Cruz A.T. & Starke J.R. (2012) Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **31**, 193–195. doi:10.1097/INF.0b013e318236984f.
- De Bleser L., De Geest S., Vincke B., Ruppert T., Vanhaecke J. & Dobbels F. (2011) How to test electronic adherence monitoring devices for use in daily life: a conceptual framework. *Computers, Informatics, Nursing* **29**, 489–495. doi:10.1097/NCN.0b013e31821a1555.
- Fresard I., Bridevaux P.O., Rochat T. & Janssens J.P. (2011) Adverse effects and adherence to treatment of rifampicina 4 months vs isoniazida 6 month for latent tuberculosis. *Swiss Medical Weekly* **141**, 13240. doi:10.4414/smw.2011.13240.
- Garfield S., Clifford S., Eliasson L., Barber N. & Willson A. (2011) Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology* **11**, 149. doi:10.1186/1471-2288-11-149.
- Granger B. & Bosworth H. (2011) Medication adherence: emerging use of technology. *Current Opinion in Cardiology* **26**, 279–287. doi:10.1097/HCO.0b013e3182347c150.
- Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., McDonald H.P. & Yao X. (2008) Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **4**, CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.

E.M. Guix-Comellas et al.

- Hirsch-Moverman Y., Daftary A., Franks J. & Colson P.W. (2008) Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* **12**, 1235–1254.
- Kimberlin C. & Winterstein A. (2008) Validity and reliability of measurement instruments used in research. *American Journal of Health-System Pharmacy* **65**, 2276–2284. doi:10.2146/ajhp.070364.
- Klinkenberg E., Manissero D., Semenza J.C. & Verver S. (2009) Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *European Respiratory Journal* **34**, 1180–1189. doi:10.1183/09031936.00038009.
- Lew W., Pai M., Oxlade O., Martin D. & Menzies D. (2008) Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* **149**, 123–134.
- Lobue P. & Menzies D. (2010) Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* **15**, 603–622. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01751.x.
- Marcos F., Blanco A., Yzuzqui M., Vizuete A. & Magallanes J.O. (2014) Tuberculosis. *Medicine* **11**, 3054–3062.
- Mellado M.J., Baquero-Artigao F., Moreno-Pérez D. & Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Tuberculosis Working Group of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases) (2009) Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos (Recommendations of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases on the management of drug-resistant tuberculosis). *Anales Españoles de Pediatría* **71**, 447–458. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.036.
- M'Imunya J.M., Kredt T. & Volmink J. (2012) Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **5**, CD006591. doi: 10.1002/14651858.CD006591.pub2.
- Ministerio de Sanidad y Política Social (Ministry of Health and Social Policy) (2008) Plan para la Prevención y el Control de la Tuberculosis en España (Plan for the Prevention and Control of Tuberculosis in Spain) [on line]. Retrieved from <http://www.msps.es> on 30 November 2014.
- Morisky D.E., Malotte C.K., Ebin V., Davidson P., Cabrera D. & Trout P.T. (2001) Behavioral interventions for the control of tuberculosis among adolescents. *Public Health Reports* **116**, 568–574.
- Mulder C., Klinkenberg E. & Manissero D. (2009) Effectiveness of tuberculosis contact tracing among migrants and the foreign-born population. *Eurosurveillance* **14**, ArticleId 19153.
- Munro S.A., Lewin S.A., Smith H.J., Engel M.E., Freitheim A. & Volmink J. (2007) Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Medicine* **4**, 1230–1245.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for its Prevention and Control. NICE Clinical Guideline 117. Retrieved from <http://www.nice.org.uk/guidance/CG117> on 30 November 2014.
- Newton S.M., Brent A.J., Anderson S., Whittaker E. & Kampmann B. (2008) Paediatric tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases* **8**, 498–510. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70182-8.
- Noyes J. & Popay J. (2007) Directly observed therapy and tuberculosis: how can a systematic review of qualitative research contribute to improving services? A qualitative meta-synthesis. *Journal of Advanced Nursing* **57**(3), 227–243. doi:10.1111/j.1365-2648.2006.04092.x.
- Osterberg L. & Blaschke T. (2005) Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine* **353**, 487–497.
- Pang J., Teeter L.D., Katz D.J., Davidow A.L., Miranda W., Wall K., Ghosh S., Stein-Hart T., Restrepo B., Reves R. & Graviss E.A. (2014) Epidemiology of tuberculosis in young children in the United States. *Pediatrics* **133**, 494–504. doi:10.1542/peds.2013-2570.
- Powell D.A., Perkins L., Wang S.H., Hunt G. & Ryan-Wenger N. (2008) Completion of therapy for latent tuberculosis in children of different nationalities. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **28**, 272–274. doi:10.1097/INF.0b013e3181609a0a.
- Ríos M. & Monleón-Getino T. (2009) A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980–2006). *European Journal of Epidemiology* **24**, 381–387. doi:10.1007/s10654-009-9347-6.
- Salleras L., Alcaide J., Altet M.N., Canela J., Navas E., Suñe M.R. & Serra L. (1993) Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. *Tubercle and Lung Disease* **74**, 28–31.
- Sanz B., Blasco T. & Galindo S. (2009) Abandono del tratamiento antituberculoso en la población inmigrante: la movilidad y la falta de apoyo familiar. *Gaceta Sanitaria* **23**, 80–85.
- Shi L., Liu J., Koleva Y., Fonseca V., Kalsekar A. & Pawaskar M. (2010) Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* **28**, 1097–1107. doi:10.2165/11537400-000000000-00000.
- Sistema Nacional de Salud, Grupo de Trabajo de la Tuberculosis & Agencia d'Informació i Qualitat en Salut de Catalunya (National Health System, Working Group on Tuberculosis & Agency of Information, Evaluation and Health Quality in Catalanian) (2009) Guía Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis (Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis). *Centro Cochrane Iberoamericano* **1–219**. SNS: AATRM n°2007/26.
- Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases) (2006) Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección latente en niños (Consensus statement on the treatment of exposure to tuberculosis and latent infection in children). *Anales Españoles de Pediatría* **64**, 59–65.
- Svarstad B.L., Chewning B.A., Sleath B.L. & Claesson C. (1999) The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Education and Counselling* **37**, 113–124.
- Van Zyl S., Marais B.J., Hesselting A.C., Gie R.P., Beyers N. & Schaaf H.S. (2006) Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* **10**, 13–18.
- Vidal M.L., Aparicio M., Martín Y., Rodríguez C., García M.J. & García J. (1992) Quimioprofilaxis tuberculosa: Grado de cumplimiento en la población pediátrica (Tuberculosis

JAN: PROTOCOL

Adherence to antituberculosis treatment in children

- chemoprophylaxis: level of compliance in the pediatric population). *Anales Españoles de Pediatría* **36**, 189–192.
- White M.C., Tulsky J.P., Goldenson J., Portillo C.J., Kawamura M. & Menendez E. (2002) Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infections after release from jail. *Archives of Internal Medicine* **162**, 1044–1050.
- World Health Organization (2011) World Health Statistics [online]. Retrieved from <http://www.who.int/whosis/whostat/ESWHS2011Full.pdf> on 30 November 2014.
- Zenner D., Southern J., Van Hest R., deVries G., Stagg H.R., Antoine D. & Abubakar I. (2013) Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* **17**, 573–582. doi:10.5588/ijtld.12.0920.
- Zumla A., Raviglione M., Hafner R. & Von Reyn C.F. (2013) Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine* **368**, 745–755. doi:10.1056/NEJMra1200894.

The *Journal of Advanced Nursing (JAN)* is an international, peer-reviewed, scientific journal. *JAN* contributes to the advancement of evidence-based nursing, midwifery and health care by disseminating high quality research and scholarship of contemporary relevance and with potential to advance knowledge for practice, education, management or policy. *JAN* publishes research reviews, original research reports and methodological and theoretical papers.

For further information, please visit *JAN* on the Wiley Online Library website: www.wileyonlinelibrary.com/journal/jan

Reasons to publish your work in *JAN*:

- **High-impact forum:** the world's most cited nursing journal, with an Impact Factor of 1.527 – ranked 14/101 in the 2012 ISI Journal Citation Reports © (Nursing (Social Science)).
- **Most read nursing journal in the world:** over 3 million articles downloaded online per year and accessible in over 10,000 libraries worldwide (including over 3,500 in developing countries with free or low cost access).
- **Fast and easy online submission:** online submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/jan>.
- **Positive publishing experience:** rapid double-blind peer review with constructive feedback.
- **Rapid online publication in five weeks:** average time from final manuscript arriving in production to online publication.
- **Online Open:** the option to pay to make your article freely and openly accessible to non-subscribers upon publication on Wiley Online Library, as well as the option to deposit the article in your own or your funding agency's preferred archive (e.g. PubMed).

4.3. ARTICLE 3

Guix-Comellas, E.M., Rozas-Quesada, L., Velasco-Arnaiz, E., Morín-Fraile, V., Force-Sanmartín, E., Noguera-Julian, A. (2017) Adherence to antituberculosis drugs in children and adolescents in a low-endemic setting. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(6):616-618. doi: 10.1097/INF.0000000000001508

Official Journal of the European Society for Paediatric Infectious Diseases.

ISI Journal Citation Reports® Ranking: 2016; 27/121 Pediatrics (SCIE).

Impact Factor: 2,486 - Quartile in Category: Q1.

BRIEF REPORTS

ADHERENCE TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN A LOW-ENDEMIC SETTING

A Retrospective Series

Eva-Maria Guix-Comellas, MSc, RN,
 Librada Rozas, MSc, RN,† Eneritz Velasco-Arnaiz, MD,‡
 Victoria Morin-Fraile, MSc, RN, PhD,*
 Enriqueta Force-Sanmartín, RN, RM, PhD,*
 and Antoni Noguera-Julian, MD, PhD‡§¶*

Abstract: Adherence to antituberculosis drug regimens is critical for the prevention and treatment of tuberculosis in pediatrics. In a large retrospective series of children and adolescents in Barcelona, Spain, completion of treatment was worse among patients treated for latent infection, compared with those treated for active tuberculosis or receiving primary chemoprophylaxis. Toxicity and cultural and language barriers were identified as predictors of nonadherence.

Key Words: adherence, barriers, pediatrics, toxicity, tuberculosis.

Accepted for publication November 4, 2016.

From the *Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Medical and Surgical Nursing, Universitat de Barcelona; Barcelona, Spain; †Pediatric Tuberculosis Unit, Nursing Department and Hospital Sant Joan de Déu-Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ‡Malalties infeccioses i resposta inflamatorià sistèmica en pediatria, Unitat d'Infeccions, Servei de Pediatria, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; §Departament de Pediatria, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; and ¶CIBER de Epidemiologia y Salud Pública, Ciberesp, Spain.

E.-M.G.-C. and A.N.-J. share credit for senior authorship.

Supported by Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona (COIB), Grant PR-1819/13.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Antoni Noguera-Julian, MD, PhD, Infectious Diseases Unit, Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues, Spain. E-mail: ton@hsjdbcn.org.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.pidj.com).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/INF.0000000000001508

Tuberculosis (TB) is a major preventable and treatable infectious cause of morbidity and mortality globally, posing a serious public health problem. Adherence is critical for the success of antituberculosis (anti-TB) drug regimens in the treatment of children with both latent TB infection (LTBI) and active TB.^{1,2} Actually, directed observed therapy is recommended in all cases of TB in children and adolescents.^{1,2} Asymptomatic young children (ie, 5 years of age or younger) with negative TB immunodiagnostic tests but at risk of TB after contact with a smear-positive TB patient should also receive primary chemoprophylaxis with isoniazid until LTBI is ruled out 10–12 weeks later.³

In the absence of directly observed therapy (DOT), wide ranges in adherence rates to anti-TB treatments in children have been described in low endemic settings (54.4%–86.7%).^{4–15} Low completion rates not only may cause higher morbidity and mortality to the patient, but they also represent a risk factor for the development of drug-resistant strains, increase treatment costs and threaten TB control in the community. We aimed to determine the adherence rate and to identify factors associated with failure to complete anti-TB treatment in a cohort of children and adolescents receiving anti-TB drugs as primary chemoprophylaxis, or as LTBI or active TB treatment.

METHODS

We performed a retrospective observational study on the adherence to anti-TB medications in a cohort of pediatric patients (<18 years of age) followed-up from January 2011 to December 2013 at the Outpatient Clinic of Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, Catalonia, Spain), which serves as a referral center for TB in Regió Sanitària Barcelona Sud (1,346,000 inhabitants, 16.5% of whom are 18 years of age or younger). The incidence rate of TB in Spain has decreased from 17.9 in 2007 to 10.8 per 100,000 in 2014.

All patients in whom anti-TB drugs were implemented because of primary chemoprophylaxis after TB contact, LTBI or TB treatment were included in the study. As per National Guidelines, primary chemoprophylaxis is indicated after TB contact with a smear-positive patient in children 5 years of age or younger and in immunosuppressed patients; LTBI treatment consists of either a 3-month regimen of isoniazid and rifampin or a 9-month regimen of isoniazid monotherapy; and standard active TB treatment consists of a 2-month induction phase with 4 drugs, followed by isoniazid and rifampin for a minimum of 4 months.³ Patients referred from other centers after initiation of anti-TB treatment and patients requiring other medications on a chronic basis were excluded. Daily dosing was indicated in all patients and medication was self-administered or administered by parents in most cases; DOT is not routinely available in Spain and is used on an individual basis. Variables of interest were collected by means of chart review and included the following: age, sex, child's country of birth and family's country of origin, existence of language barrier, whether the index case had been identified or not and was living with the patient or not, indication for anti-TB treatment (primary chemoprophylaxis after TB contact, LTBI or TB treatment), planned duration of treatment, daily number of tablets or doses of syrup and development of anti-TB drug-related toxicity.

Adherence was defined as completion of the planned duration of anti-TB treatment as per patient/family report. Nonadherence was defined according to the presence of any of the following criteria: (1) at follow-up visits, it was calculated that the patient failed to take >20% of anti-TB treatment¹⁶; (2) the patient failed to attend ≥2 scheduled visits without justification; (3) DOT was indicated for any reason and (4) the patient intentionally stopped the previously prescribed anti-TB treatment. Categorical variables were described as percentages, and continuous variables as mean/standard deviation or median/interquartile range. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 20.0) (IBM Corp., Armonk, NY). Institutional review board approval was obtained.

RESULTS

Overall, 261 children (134 females, 51.3%; mean/standard deviation age at anti-TB therapy initiation: 7.2/4.8 years) were included. Main epidemiologic characteristics of the cohort are summarized in Table 1. Anti-TB therapy was implemented because of primary chemoprophylaxis after TB contact, LTBI or active TB treatment in 156 (59.8%), 57 (21.8%) and 48 (18.4%) cases, respectively. At anti-TB therapy implementation, median (interquartile range) daily number of doses and planned duration of treatment were 1 (1–2) dose and 3 (3–6) months, respectively. Children diagnosed with LTBI (n = 57) received either isoniazid plus rifampin for 3 months (n = 40) or isoniazid monotherapy for 9 months (n = 17); none of them developed active TB after a median (interquartile range) follow-up of 19 (15–26) months. Forty-eight patients were diagnosed with active TB (n = 39 with intrathoracic disease; n = 21 microbiologically confirmed, pan-sensitive strains in all cases); all children healed upon implementation of standard anti-TB treatment and showed no significant complications during

TABLE 1. Main Epidemiologic and Clinical Characteristics and Details on Adherence to Anti-tuberculosis Drugs of the Children and Adolescents Included in the Series

	n (%)
Female sex	134 (51.3)
Age, n (%) (yr)	
0–5	115 (44.1)
6–12	106 (40.6)
13–18	40 (15.3)
Born in Spain	195 (74.7)
Family origin	
Spain	97 (37.2)
Latin America	66 (25.3)
Morocco	59 (22.6)
Asia	19 (7.3)
Sub-Saharan Africa	6 (2.3)
Eastern Europe	3 (1.1)
Unknown	11 (4.2)
Language barrier	22 (8.4)
Known index case	216 (82.8)
First-degree relative	87 (40.3)
Second-degree relative or friend	98 (45.4)
Distant relative or classmate	31 (14.3)
Living with someone on TB treatment	134 (51.3)
Nonadherent patients	66 (25.3)
Two or more criteria for nonadherence	8 (3.1)
Reasons for nonadherence	
Failure to take >20% of anti-TB treatment	14 (5.4)
Failure to attend ≥2 scheduled visits without justification	40 (15.3)
Directly observed therapy indicated for any reason	5 (1.9)
Intentional discontinuation of the prescribed anti-TB treatment	16 (6.1)

follow-up. Mild abdominal discomfort with normal transaminase values was observed in 5 patients (1.9%; active TB and LTBI, 2 patients each; primary chemoprophylaxis, 1 child) during treatment, but it did not lead to suspension of treatment in any case. No other adverse effects were observed.

The overall rate of anti-TB treatment completion was 74.7% (195 patients); the reasons for nonadherence are described in Table 1. Eight patients met ≥2 criteria for nonadherence. In bivariate analysis, nonadherence was associated with adolescence (40.0% in patients ≥13 years of age vs. 22.6% in children of that age or younger; $P = 0.01$), being born abroad (43.9% vs. 19.0%; $P < 0.0001$), family of foreign origin (32.3% vs. 13.4%; $P = 0.001$), existence of language barrier (77.3% vs. 20.6%; $P < 0.0001$), development of toxicity during anti-TB treatment (66.7% vs. 24.3%; $P = 0.04$) and median number of daily doses (1.8 doses/d in adherent patients vs. 1.5 doses/d in nonadherent ones; $P = 0.02$). Nonadherence was lower in patients with TB (16.7%; 8 of 48) compared with those receiving primary chemoprophylaxis (24.3%; 38 of 156) or LTBI treatment (35.1%; 20 of 57), although these differences were not significant ($P = 0.08$). By logistic regression, being born abroad ($P = 0.009$), language barrier ($P < 0.0001$) and development of toxicity ($P = 0.034$) were the only significant risk factors for nonadherence.

DISCUSSION

Adherence to long-term daily therapies is critical in the treatment of both LTBI and TB. By consensus, a minimum of 80% of the prescribed doses must have been taken for treatment to be considered sufficient.¹⁶ In children, inadequate drug presentations, lack of fixed-dose combinations, fasting requirements and dependence on adults pose an even greater challenge for adherence. In Spain,

specific recommendations for the preparation and administration of anti-TB drugs in children have been recently published.¹⁷ Adolescence has classically been considered a risk factor for nonadherence as well.^{12,14} To date, several studies have focused on adherence to anti-TB drugs in children in low-burden settings (see Table, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/C659>). These are mainly observational studies on children and adolescents diagnosed with LTBI after recent immigration from TB-endemic countries,^{4–15} but good quality data on how to best address this clinical problem are lacking. Although comparison across studies is difficult because of differences in study design, methods, target population and treatment adherence measures, the overall anti-TB treatment completion rate we observed (74.7%) is similar to that reported previously, ranging from 69.9% to 83.8% in most cases.

Several factors have been associated with lack of adherence to LTBI treatment in pediatrics in previous studies, including treatment duration and number of pills used,¹⁵ older ages,^{12,14} cultural and ethnic issues,^{5,7,8,11} the development of adverse effects to isoniazid¹⁴ and communication problems.^{7,9} We performed a study on an ethnically diverse population and included not only patients treated for LTBI, but also active TB cases and children receiving primary chemoprophylaxis. To our knowledge, adherence had never been evaluated before in the latter; primary chemoprophylaxis is given to infants and toddlers at high risk of early and severe disease, should they be latently TB infected.^{1,2} Therefore, adherence to isoniazid is as well very important in these children. Logistic regression identified communication/cultural problems (language barrier and family origin) and toxicity as risk factors for nonadherence. Not surprisingly, adherence rates were also lower in LTBI patients, despite the fact that the 3-month combined regimen of isoniazid and rifampin was used in most cases; better adherence has been reported with short 3- to 4-months LTBI treatments than with the 9-month isoniazid monotherapy regimen.^{15,18} Compared with active TB, LTBI patients are asymptomatic and do not feel the need to take any medication, nor do they observe any clinical improvement. On the other hand, young children on primary chemoprophylaxis usually depend on their parents and are likely to adhere better to medical therapies.

Several interventional studies have mainly used health education strategies and behavioral interventions to address adherence problems in children and adolescents being treated for LTBI. In the early 1990s, a Spanish trial reported better results when educational activities were performed by nursing staff at home, compared with physicians.⁵ In 1997, the Treasure Chest program (a behavioral intervention that employed self-monitoring and incentive techniques) increased adherence to LTBI treatment by 10% in children 14 years of age or younger.⁹ Hovell et al⁷ later identified counseling, biculturalism and better grades in school as predictors of adherence in Latino adolescents diagnosed with LTBI in California. Conversely, a randomized study designed to assess the independent and combined effects of peer counseling and a participant–parent contingency contract intervention showed no effects on the adherence rate among teenagers treated for LTBI, also in California.⁸ Differences in available studies emphasize the need to identify the patterns of adherence to anti-TB therapies at a local level, to implement specific interventions.

Our study has several limitations, including its retrospective design and the fact that adherence was based only on patient/parental/guardian reporting, which is subject to participant response bias, appointments kept and indication of DOT. Although many other adherence assessment methods have been used (prescription records, pill counts or urine assays for isoniazid metabolites), evidence that the patients take their medication is only obtained by DOT. Finally, many other factors (ie, parental income, education, cultural beliefs, etc.) that have been found to impact adherence were not assessed in this study.

In summary, we identified toxicity and cultural/language barriers as predictors of nonadherence in our retrospective cohort of children and adolescents receiving anti-TB treatment. This is a critical first step in designing appropriate intervention programs. We now aim to implement a Nurse-led Follow-up Program for this population that will include educational and monitoring interventions.

REFERENCES

- World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd ed. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>. Accessed August 15, 2016.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e147–e195.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad de Española de Infectología Pediátrica. [Consensus document on treatment of tuberculosis exposure and latent tuberculosis infection in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:59–65.
- Vidal López ML, Aparicio Rodrigo M, Martín Peinador Y, et al. [Chemoprophylaxis of tuberculosis: compliance to treatment in the pediatric population]. *An Esp Pediatr*. 1992;36:189–192.
- Salleras Sanmarti L, Alcaide Megias J, Altet Gomez MN, et al. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. *Tuberc Lung Dis*. 1993;74:28–31.
- Alperstein G, Morgan KR, Mills K, et al. Compliance with anti-tuberculosis preventive therapy among 6-year-old children. *Aust N Z J Public Health*. 1998;22:210–213.
- Hovell M, Blumberg E, Gil-Trejo L, et al. Predictors of adherence to treatment for latent tuberculosis infection in high-risk Latino adolescents: a behavioral epidemiological analysis. *Soc Sci Med*. 2003;56:1789–1796.
- Coly A, Morisky D. Predicting completion of treatment among foreign-born adolescents treated for latent tuberculosis infection in Los Angeles. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:703–710.
- Cass AD, Talavera GA, Gresham LS, et al. Structured behavioral intervention to increase children's adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:415–420.
- Brassard P, Steensma C, Cadieux L, et al. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics*. 2006;117:e148–e156.
- Powell DA, Perkins L, Wang SH, et al. Completion of therapy for latent tuberculosis in children of different nationalities. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:272–274.
- Minodier P, Lamarre V, Carle ME, et al. Evaluation of a school-based program for diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in immigrant children. *J Infect Public Health*. 2010;3:67–75.
- Cruz AT, Starke JR. Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:193–195.
- Chang SH, Eitzman SR, Nahid P, et al. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *J Infect Public Health*. 2014;7:145–152.
- Cruz AT, Starke JR. Safety and completion of a 4-month course of rifampicin for latent tuberculosis infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1057–1061.
- Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, et al. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1235–1254.
- Piñero Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, et al. [Recommendations for the preparation and administration of antituberculosis drugs in children. Second phase of the Magistral Project of the Spanish Network for the Study of Paediatric Tuberculosis (pTBred)]. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:323.e1–323.e11.
- Fresard I, Bridevaux PO, Rochat T, et al. Adverse effects and adherence to treatment of rifampicin 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13240.
- Guix-Comellas EM, Rozas-Quesada L, Force-Sanmartín E, et al. Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: research protocol. *J Adv Nurs*. 2015;71:2189–2199.

CASE SERIES DESCRIPTION AND GENOMIC CHARACTERIZATION OF INVASIVE GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS

Jennifer Dien Bard, PhD, D(ABMM), *†
 Kanokporn Mongkolrattanothai, MD, †‡
 Priyanka Kachroo, PhD, § Stephen Beres, PhD, §
 and Randall J. Olsen, MD, PhD §¶

Abstract: We report an unusual cluster of invasive group A *Streptococcus* infections in 6 pediatric patients and demonstrate that the strains were derived from diverse genetic backgrounds, confirming the occurrence of a community cluster rather than a clonal outbreak. Whole genome sequencing provided a rapid and comprehensive view of group A *Streptococcus* genotypes and helped guide our institutional response and public health maneuvers.

Key Words: group A *Streptococcus*, whole genome sequencing, pediatric, invasive infection

Accepted for publication November 11, 2016.

From the *Department of Pathology and Laboratory Medicine, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California; †Keck School of Medicine at the University of Southern California, Los Angeles, California; ‡Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California; §Center for Molecular and Translational Human Infectious Diseases Research; and ¶Department of Pathology and Genomic Medicine, Houston Methodist Hospital, Houston, Texas. J.D.B. and K.M. are co-first authors.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Jennifer Dien Bard, PhD, D(ABMM), Department of Pathology and Laboratory Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, 4650 Sunset Blvd, Mailstop #32, Los Angeles, CA 90027. E-mail: jdienbard@chla.usc.edu.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.pidj.com).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/INF.0000000000001519

Group A *Streptococcus* (GAS) can cause life-threatening invasive infections such as bacteremia and necrotizing fasciitis.¹ Potentially life-threatening outbreaks of invasive GAS disease have been reported in diverse locations such as nursing homes and hospitals.² Despite pharyngitis being predominately a disease of childhood, for reasons that are not well understood, the incidence and fatality rate of invasive GAS infections are significantly lower in children and outbreaks are exceedingly rare.³

Whole genome sequencing (WGS) is a powerful tool for studying microbes, including the taxonomic classification of unknown organisms, determining the molecular basis of unexpected clinical presentations and investigating outbreaks.⁴ We have recently used WGS to investigate the molecular underpinnings of global epidemics of GAS disease⁵ and to inform the epidemiology and study the hypervirulent phenotype of an *emm59* GAS clone that caused several 100 severe invasive infections in Canada and some parts of the United States.⁶

Herein, we describe 6 pediatric patients who presented to Children's Hospital Los Angeles (CHLA) with invasive GAS disease within a span of 3 weeks. This number of invasive GAS infections is unexpected because an average of 18 cases/yr is typically diagnosed, with approximately 4 proven cases of bacteremia annually. To determine if these temporally clustered cases of severe invasive GAS infection among children in Los Angeles were caused by a clonal outbreak, WGS was performed.

Table 2 (Supplemental Digital Content). Studies describing adherence rates to tuberculosis treatments in the pediatric age in low-burden settings.

Reference and year	Study design, country; number, patients' age and indication and type of anti-TB treatment	Adherence measurement methods	Adherence (%)	Risk factors for non-adherence
#4, 1992	Prospective, Spain; 369, 4mo-14y receiving either primary chemoprophylaxis or LTBI treatment with INH	Failure to regularly attend scheduled visits and Urine Ellard and Greenfield colorimetric method in 71 random patients	69.9	NR
#5, 1993	Prospective interventional study, Spain; 318, 6-year-olds on LTBI treatment (12-mo INH regimen)	Attendance and positive Eius-Hamilton reaction in urine at the last visit, 1 year after starting LTBI treatment	76.4	Not receiving health education activities
#6, 1998	Prospective, Australia; 78, 6-year-olds on LTBI treatment (6-mo INH regimen)	Self-reported parental questionnaire, attendance at follow-up visits and pharmacy records	74.4	NR
#7, 2003	Prospective interventional study, USA; 284 Latino adolescents on LTBI treatment (9-mo INH regimen)	Self-reported questionnaire plus urine biomarkers	NR	Being in counseling group, biculturalism, and better grades in school associated better adherence
#8, 2004	Prospective interventional study, USA; 610, 11 to 19-year-olds on LTBI treatment (6-mo INH regimen)	Summary recorded in the patient's medical chart	82.0	Lower score in medication taking behavior and not living with both parents; interventions did not lead to differences in adherence rates
#9, 2005	Quasi-experimental study with a historical comparison group, USA; 1582, <14y on LTBI treatment (9-mo INH regimen)	Attendance at a minimum of six of nine recommended clinic visits	86.7	Spanish language, source case investigation and participation in Treasure Chest program were predictors of treatment completion, while missed appointment letters/calls were predictors of non-completion
#10, 2006	Retrospective, Canada; 377, 4-18y on LTBI treatment (9-mo INH regimen)	Pill counts, self-reports, verification with pharmacies and attendance to the scheduled medical visits	83.8	<2 family members brought in for TB screening
#11, 2008	Prospective, USA; 545, <15y on LTBI treatment (9-mo INH regimen)	Failure to attend monthly scheduled visits and pill counts	54.4	Eastern European origin and parental refusal of treatment
#12, 2010	Prospective, Canada; 545, 10-18y on LTBI treatment (6 to 9-mo INH regimen)	Self-reported adherence, pill counts and medication supplies counts	61.3	Age >16y, delay between TST and first visit >15d and relatives >18y in the household
#13, 2012	Prospective, USA; 248, <18y on LTBI treatment (9-mo INH regimen)	Guardian/child report if on self-administered medications, or Health-department report of doses received in patients on DOT	75.0	Not being on DOT
#14, 2014	Retrospective, USA; 1587, <18y on LTBI treatment (9-mo INH regimen)	Monthly pill count (either at home in <2y or at follow-up hospital visits in >2y)	78.5	Age 15-18y, non-Hispanic race and development of hepatitis or other adverse effects
#15, 2014	Retrospective, USA; 404, <18y on LTBI treatment (9-mo INH or 4-mo RIF regimens)	Adverse event recalls and pill counts	80.7	Not being on DOT 9-mo INH (as compared to 4-mo RIF) regimens

DOT, directed observed therapy; INH, isoniazid; LTBI, latent tuberculosis infection; NR, not reported; RIF, rifampicin; TB, tuberculosis; TST, tuberculosis skin test.

4.4. ARTICLE 4

Guix-Comellas, E.M., Rozas-Quesada, L., Morín-Fraile, V., Estrada-Masllorens, J.M., Galimany-Masclans, J., Sancho-Agredano, R., Ferrés-Canals, A., Force-Sanmartín, E., Noguera-Julian, A. (2017) Educational measure for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 237:705-709. doi:10.1016/j.sbspro.2017.02.047

Indexada a Scopus

SJR Scimago Journal and Country Rank® Ranking: 2016; Social Science.

Impact Factor: 0,159 - Quartile in Category: Q4.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Procedia - Social and Behavioral Sciences 237 (2017) 705 – 709

Procedia
 Social and Behavioral Sciences

7th International Conference on Intercultural Education “Education, Health and ICT for a Transcultural World”, EDUHEM 2016, 15-17 June 2016, Almeria, Spain

Educational measure for promoting adherence to treatment for tuberculosis

Eva Maria Guix-Comellas^{a*}, Librada Rozas-Quesada^b, Victoria Morín-Fraile^a, Joan Maria Estrada-Masllorens^a, Jordi Galimany-Masclans^a, Raül Sancho-Agredano^a, Ariadna Ferrés-Canals^b, Enriqueta Force-Sanmartín^a & Antoni Noguera-Julian^b

^a*School of Nursing, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) 08907, Spain*

^b*Paediatric Tuberculosis Referral Unit, Infectious Diseases, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona) 08950, Spain*

Abstract

The aim of this work is to determine the effect of the educational intervention to improve the language barrier on adherence to antituberculosis treatment in the paediatric population. Immigrant population is associated with factors that make it difficult to monitor the treatment and control of tuberculosis infection or disease properly such as language difficulties.

68 patients were included in this study. They came from 15 different countries. The patients/families were given written information (a leaflet) in the form of questions and answers about the most common doubts that people have about antituberculosis treatment. This leaflet was translated into 11 different languages: Spanish, Catalan, English, French, German, Italian, Russian, Romanian, Chinese, Urdu and Arabic. Six patients/families that presented language barrier had successfully completed the treatment. In this study, language barrier was not associated with poorer adherence. We believe delivering information written in the mother tongue can improve understanding about the importance of the tuberculosis disease and its treatment.

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Peer-review under responsibility of the organizing committee of EDUHEM 2016.

Keywords: Adherence; health education; nursing; paediatrics; public health; tuberculosis.

* Eva Maria Guix-Comellas. Tel.: +0034-934024246; fax: +0034-934024216.
E-mail address: evaguix@ub.edu

1. Introduction

There are large geographical differences in tuberculosis (TB) prevalence worldwide. Although 75% of all cases of TB are limited to a list of 22 developing countries (Adams & Starke 2013), the incidence in some developed countries has recently increased in relation to other countries of a similar socio-economic level, which has been associated with migration flows (Alcaide et al., 2000; Lew et al., 2008; Ríos & Monleón-Getino, 2009; Ailinger et al., 2007).

According to the World Health Organisation, it is estimated that there are approximately 9.4 million new cases of TB a year worldwide and half a million of these will be caused by multidrug-resistant strains. Drug resistances are a result of poor therapeutic compliance, due to either failure to take doses or failure to complete the course of treatment.

When the treatments are completed properly (with good adherence), they are very effective in preventing latent tuberculosis infection from progressing to TB disease and curing TB and preventing its transmission to other people.

Children are at higher risk for the development of TB disease than the rest of the population, especially those under the age of 5. In infants and toddlers, latent TB infection occurs more often and rapidly progresses to active TB and when this happens, more severe forms of TB disease are more frequent (Spanish Society of Paediatric Infectious Disease, 2006).

Migratory movements are currently considered the key point in understanding this recent increase in tuberculosis disease in Europe and the United States (Zenner et al., 2013; Klinkenberg et al. 2009; Altet et Alcaide, 2006; Sanz et al. 2009; Basterrechea et al., 2009). This immigrant population is associated with factors that make it difficult to monitor the treatment and control of TB infection or disease properly: living in small, overcrowded spaces with many other people, geographical mobility, no perception of the risk associated with TB, and language difficulties. The language barrier influences negatively the process of health education because communication worsens.

The aim of this work is to determine the effect of the educational intervention to improve the language barrier on adherence to anti-TB treatment in the paediatric population.

2. Methods

2.1. Study design and participants

We performed a prospective observational study on the influence of new educational intervention in the adherence to anti-TB medications in a cohort of paediatric patients (up to 18 years of age) followed-up from January 2015 to December 2015 at the Outpatient Clinic of Hospital “Sant Joan de Déu” (Barcelona), which serves as a referral centre for TB in “Región Sanitaria Barcelona Sur” (1,346,000 inhabitants, 16.5% of whom below 18 years of age).

New educational intervention was introduced in the patients' follow-up to improve their adherence to anti-TB treatment.

The educational measure consisted of giving written information in the mother tongue of the patient and their family.

The patients' father, mother or carer and the patients themselves, in the case of adolescents, were given written information (a leaflet) in the form of questions and answers about the most common doubts that people have about anti-TB treatment (what to do if you forget a dose, if you vomit, if you have bad stomach ache...). This leaflet was translated into 11 different languages: Spanish, Catalan, English, French, German, Italian, Russian, Romanian, Chinese, Urdu and Arabic. That leaflet was brightly coloured and had drawings. The family was asked what language wanted leaflet.

2.2. Data collection

Variables of interest were collected by Nurse-led Follow-up visits and included demographic data: age, sex, child's country of birth and family's country of origin, language barrier, and whether the index case had been identified or not and whether the index case was living with the patient; clinical data: indication for anti-TB treatment (primary chemoprophylaxis after TB contact, LTBI or active TB treatment), planned duration of treatment, daily number of tablets or doses of syrup, anti-TB drugs toxicity and type of toxicity. Adherence was defined as completion of the planned duration of anti-TB treatment as defined per family/patient report.

2.3. Data analysis

The data was recorded in a database created specifically in Microsoft XP Access and analysed using SPSS software, version 23.0. Qualitative variables were described in terms of proportions, calculating 95% confidence intervals. Quantitative variables were described using mean and median as measures of centrality and standard deviation and interquartile range as measures of dispersion. The normality of the distribution of quantitative variables was checked using the Kolmogorov-Smirnov test and appropriate parametric and nonparametric test were used for univariate analysis. A p value below 0.05 was considered statistically significant.

2.4. Ethical considerations

This study has been approved by the university Ethics Committee (July 2013) and the hospital Ethics Committee (September 2013).

Before inclusion in the study, written informed consent from parents or legal guardians was obtained, and written informed assent from young people aged 12 years or older, in agreement with Spanish regulations (Ley 42/2002 de Autonomía del Paciente).

3. Results

68 patients (41 females, 60.3%; mean/SD age: 8.8/6.1 years) diagnosed with tuberculosis disease or latent TB infection or risk contact were included in this study. Although 16 (23.5%) of them were not born in Spain, 32 (47.1%) children were from families of foreign origin. 8.8% (6) had language barrier which prevented communication between patient / family and nurse.

They came from 15 different countries. The countries were grouped into five distinct geographic areas: 52.9% (36) families came from Spain, 23.5% (16) from Latin America (mainly Peru, Bolivia and Ecuador), 11.8% (8) from North Africa (especially Morocco), 10.3% (7) from Asia (primarily China and Pakistan) and 1.5% (1) from Eastern Europe.

68 leaflets were given, of which: 40 were in Spanish language, 13 in Catalan, 8 in Arabic, 3 in Urdu, 2 in Chinese, 1 in English and 1 in Russian.

All six patients showed language barrier successfully completed treatment. Of these 6 patients: two requested the information written in Urdu, two in Chinese, one in Arabic and one in English.

The overall rate of completion therapy was 89.7% (61 patients). Non-adherence was associated with being born abroad ($p=0.048$) and family of foreign origin ($p=0.001$), but language barrier was not statistically significant as a factor of non-adherence.

4. Discussion

In our study, six patients that presented language barrier had successfully completed the treatment. The language barrier was not associated with poorer adherence. We believe delivering information written in the mother tongue can improve understanding about the importance of the tuberculosis disease and its treatment. The language barrier is an important factor to consider in health education. Solutions must be sought to reduce its impact and thus improve the quality of information provided to patients of immigrant origin with communication difficulties secondary language. A proper communication and correct health education are not possible when language barrier exists.

Several studies have shown the birth origin or country origin may influence patients' adherence like our study (Chang et al. 2014, Cruz 2012, Powell et al. 2008, Caylà et al. 2009, Ailinger et al. 2007). Only one didn't find significant differences in race/ ethnicity as a variable (Morisky et al. 2001). Maybe these results likely indicate that the family's country of origin is linked to cultural beliefs. Greater cultural understanding is needed to design more specific interventions to improve Health Education, and so, the adherence in this group. A good-grade of communication and a rich nurse/doctor-patient relationship improve the completion therapy (Salleras et al. 1993, Caylà et al. 2009, Parsyan et al. 2007). A good health education and communication are lower when language barrier exists. Our results are very significant.

It is necessary to promote best engaging among the immigrant population specially. Strategies as training nurses, doctors or the other health care providers in communications skills, improving knowledge with a better understanding without the language barrier becomes an obstacle (i.e. written information in the patient's mother tongue). Identifying these risk factors should to serve to design and implement more efficient educational interventions in patients receiving antituberculosis therapy.

Different educational and monitoring interventions have been applied separately to increase adherence to anti-TB treatment in several studies (Garfield et al. 2011, Ailinger et al. 2006), but there are few studies that include the simultaneous application of two or more interventions (Clark et al. 2007, Ailinger et al. 2010), and some of these are rather outdated (Salleras et al. 1993, Vidal et al. 1992).

The most common educational interventions include psychological therapy, manual or computerised telephone follow-up and written information as reinforcement. Educational and counselling interventions may increase the success rate for completion of treatment, but the extent of its benefit will depend on the nature of the intervention and each population's specific situation (M'Imunya et al. 2012).

In conclusion, leaflets written in the mother tongue would improve nurse / family-patient communication.

Our study has shown the language barrier is not associated with poorer adherence, but the birth origin and country origin may influence patients' adherence.

5. Funding

This study forms part of the project entitled "Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people", funded by the Official Barcelona Nurses Association (COIB) within the framework of the "2013 COIB Research Grants" (reference PR-1819-13) after a rigorous evaluation process by an External Experts Evaluation Committee.

This work contributes to SGR-156 (Research Group on Women, Health and Ethics Relationships- eDosier-), recognized by the Department of Economy of the Generalitat de Catalunya.

References

- Adams L. & Starke J. (2013). Tuberculosis disease in children. UpToDate, [on line]. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children?source=search_result&search=tuberculosis+disease+in+children&selectedTitle=1%7E150 on 9 December 2013.
- Ailinger R.L., Moore J.B., Nguyen N. & Lasus H. (2006). Adherence to latent tuberculosis infection therapy among latino immigrants. *Public Health Nursing* 23(4), 307-313.
- Ailinger R.L., Black P., Nguyen N. & Lasus H. (2007). Predictors of adherence to Latent Tuberculosis Infection therapy in latino immigrants. *Journal of Community Health Nursing* 24(3), 191-198.
- Ailinger R.L., Martyn D., Lasus H. & Lima N. (2010). The effect of a cultural intervention on adherence to latent tuberculosis infection therapy in latino immigrants. *Public Health Nursing* 27(2), 115-120.
- Alcaide J., Altet M.N. & Canela S. (2000). Epidemiología de la tuberculosis (Epidemiology of tuberculosis). *Anales Españoles de Pediatría* 53(5), 449-457.
- Altet M.N. & Alcaide J. (2006). Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI (Control and elimination of tuberculosis in Spain: strategies for the XXI Century). *Anales de Pediatría* 64(1), 66-73.
- Basterrechea M., Sancho R., Idígoras P. & Temprano M. (2009). Caracterización de los casos de tuberculosis en población autóctona y extranjera de Guipúzcoa en el período 2003-2007 (Characterization of cases of tuberculosis in native and foreign population of Guipúzcoa in 2003-2007). *Gaceta Sanitaria* 23(Supl 1), 74-79.
- Chang S.H., Eitzman S.R., Nahid P. & Finely M.L. (2014). Factors associated with failure to complete isoniazida therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Journal of Infection and Public Health* 7, 145-152.
- Clark P.M., Karagoz T., Apikoglu-Rabus S. & Izzettin F.V. (2007). Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy* 64(3), 497-506.
- Cruz A.T. & Starke J.R. (2012). Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 31(2), 193-195.
- Garfield S., Clifford S., Eliasson L., Barber N. & Willson A. (2011). Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: A systematic review. *BMC Medical Research Methodology* 11(149).
- Klinkenberg E., Manissero D., Semenza J.C. & Verver S. (2009). Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *European Respiratory Journal* 34(5), 1180-1189.

- Lew W., Pai M., Oxlade O., Martin D. & Menzies D. (2008). Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 149(2), 123-134.
- M'Imunya J.M., Kredo T. & Volmink J. (2012). Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5. doi: 10.1002/14651858.CD006591.pub2.
- Morisky D.E., Malotte C.K., Ebin V., Davidson P., Cabrera D. & Trout P.T. (2001). Behavioral interventions for the control of tuberculosis among adolescents. *Public Health Reports* 116(6), 568-574.
- Ríos M. & Monleón-Getino T. (2009). A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006). *European Journal of Epidemiology* 24(7), 381-387.
- Salleras L., Alcaide J., Altet M.N., Canela J., Navas E., Suñe M.R. & Serra L. (1993). Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. *Tubercle and Lung Disease* 74,28-31.
- Sanz B., Blasco T. & Galindo S. (2009). Abandono del tratamiento antituberculoso en la población inmigrante: la movilidad y la falta de apoyo familiar. *Gaceta Sanitaria* 23(Supl 1), 80-85.
- Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (2006). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a la tuberculosis y de la infección latente en niños (Consensus statement on the treatment of exposure to tuberculosis and latent infection in children). *Anales Españoles de Pediatría* 64, 59-65.
- Vidal M.L., Aparicio M., Martín Y., Rodríguez C., García M.J. & García J. (1992). Quimioprofilaxis tuberculosa: Grado de cumplimiento en la población pediátrica (Tuberculosis chemoprophylaxis: Level of compliance in the pediatric population). *Anales Españoles de Pediatría* 36(3), 189-192.
- Zenner D., Southern J., Van Hest R., deVries G., Stagg H.R., Antoine D. & Abubakar I. (2013). Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 17(5), 573-582.

4.5. ARTICLE 5

Guix-Comellas, E.M., Rozas-Quesada, L., Velasco-Arnaiz, E., Estrada-Masllorens, J.M., Ferrés-Canals, A., Force-Sanmartín, E., Noguera-Julian, A. Impact of Nursing Interventions on Adherence to Treatment with Anti-tuberculosis Drugs in Children and Young People: Non-randomized Controlled Trial.

En revisió a *Journal of Advanced Nursing*.

Journal of Advanced Nursing**IMPACT OF NURSING INTERVENTIONS ON ADHERENCE TO TREATMENT WITH ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN CHILDREN AND YOUNG PEOPLE: NON-RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.**

Journal:	<i>Journal of Advanced Nursing</i>
Manuscript ID	JAN-2017-0688
Manuscript Type:	Original Research: Clinical Trial
Keywords:	Infection Control, Outpatient Clinics, Public Health Nursing, School Nursing, Childhood Illness, Health Education
Category:	Nursing

SCHOLARONE™
Manuscripts

Copy

IMPACT STATEMENT

- A dramatic albeit insufficient progress has been made on the prevention and treatment of tuberculosis worldwide in recent years.
- Children are at higher risk of developing tuberculosis disease after primary infection.
- There are few studies that have combined two or more simultaneous interventions in the same study cohort.
- The identification of risk factors for non-adherence to anti-tuberculosis treatments at a local level is critical to implement interventions aimed to improve adherence rates.
- The nursing interventions we implemented may be useful to improve adherence to anti-tuberculosis drugs, also in other settings and age ranges.
- In low-burden tuberculosis regions, adherence strategies need to focus on immigrant populations.

**IMPACT OF NURSING INTERVENTIONS ON ADHERENCE TO
TREATMENT WITH ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN CHILDREN AND
YOUNG PEOPLE: NON-RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.**

ABSTRACT

Aims:

To evaluate the efficacy of four new nursing interventions on the adherence to anti-tuberculosis treatment in a pediatric cohort (<18 years) and to identify the risk factors for non-compliance.

Background:

Tuberculosis remains a public health problem worldwide. The risk of developing tuberculosis after primary infection and its severity are higher in children than in adults. Proper adherence to anti-tuberculosis treatment is critical for disease control.

Design:

Quasi-experimental study; Phase 1, retrospective (2011-2013), compared with Phase 2, prospective with intervention (2015-2016), in a referral center for pediatric tuberculosis in Spain (NCTxxxxxxx).

Methods:

A total of 359 patients who received anti-tuberculosis drugs after close contact with a smear-positive patient (primary chemoprophylaxis) or were treated for latent tuberculosis infection or tuberculosis disease were included (n=261, Phase 1; n=98, Phase 2).

Journal of Advanced Nursing

After Phase 1, 4 nurse-led interventions were implemented, including two educational interventions (written information in the child's native language and follow-up telephone calls) and two monitoring interventions (Eidus-Hamilton test and follow-up questionnaire) exclusively carried out by nurses.

Results:

Adherence to anti-tuberculosis treatment increased from 74.7% in Phase 1 to 87.8% in Phase 2 ($p=0.014$), after the implementation of the nurse-led interventions. In Phase 2, non-adherence was only associated with being born abroad (28.6% versus 7.8%; $p=0.019$) and with foreign origin families (27.3% versus 0%; $p<0.0001$).

Conclusion:

Nurse-led interventions have proven to be useful in increasing adherence to anti-tuberculosis treatment. Immigrant-related variables remained major risk factors for sub-optimal adherence to anti-tuberculosis drugs in a low-endemic setting.

KEYWORDS

Adherence, barriers, health education, latent tuberculosis infection, nursing, pediatrics, public health, tuberculosis.

TRIAL REGISTRATION NUMBER: The trial was registered with the ClinicalTrials.gov identifier: NCTxxxxxxx.

Journal of Advanced Nursing**SUMMARY STATEMENT****Why is this research or review needed?**

- A dramatic albeit insufficient progress has been made on the prevention and treatment of tuberculosis worldwide in recent years.
- Children are at higher risk of developing tuberculosis disease after primary infection.
- The identification of risk factors for non-adherence to anti-tuberculosis treatments at a local level is critical to implement interventions aimed to improve adherence rates.

What are the key findings?

- Education and follow-up interventions implemented by nurses are useful to increase children's and young people's adherence to treatment with anti-tuberculosis drugs.
- There are few studies that have combined two or more simultaneous interventions in the same study cohort.
- Immigration-related characteristics remain the main risk factors for non-adherence in children and young people.

How should the findings be used to influence policy/ practice/ research/ education?

- The nursing interventions we implemented may be useful to improve adherence to anti-tuberculosis drugs, also in other settings and age ranges.
- In low-burden tuberculosis regions, adherence strategies need to focus on immigrant populations.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) remains a major preventable infectious cause of morbidity and mortality globally, posing a serious public health problem (World Health Organization, 2015). It is estimated that 10.4 million people developed TB in 2015, including 1 million children (World Health Organization, 2016). Most TB cases and deaths occur in low- and middle-income countries. In the last 30 years, increased international travel and immigration have led to a rise in childhood TB rates in traditionally low-burden regions, those with incidence rates below 20 cases per 100,000 people-year (Ailinger, Black, Nguyen, & Lasus, 2007; Alcaide, Altet, & Canela, 2000; Lew, Pai, Oxlade, Martin, & Menzies, 2008; Newton, Brent, Anderson, Whittaker, & Kampmann, 2008; Pang et al., 2014; Ríos & Monleón-Getino, 2009). In the United Kingdom, the number of new TB cases is currently at its highest since the 1970s; of these, 73% are diagnosed in patients born abroad (Abubakar, Lipman, Anderson, Davies, & Zumla, 2011). In the United States and most Western European countries, the majority of cases occur in foreign-born residents and recent immigrants from countries in which TB is endemic (Leng, Changrani, & Gany, 2011; Zumla, Raviglione, Hafner, & von Reyn, 2013). Similarly, in Spain, 46% of the patients with TB are born abroad (Caylà et al., 2009). In low-burden countries, early diagnosis and treatment of both latent tuberculosis infection (LTBI) and disease, proper adherence to therapy and contact investigations are key factors in controlling the disease, as pointed out by several TB clinical practice guidelines (Centers for Disease Control and Prevention, 2005; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico, tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, 2007; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; World Health Organization, 2014).

Journal of Advanced Nursing

Children are at higher risk of developing TB disease after primary infection than the rest of the population, especially those under 5 years of age (Debes et al., 2017; Newton et al., 2008). Extrapulmonary and disseminated forms of TB are also more common in children than in adult patients and are associated with a higher morbidity and mortality (Adams, L.V.; Starke, 2012; Ducomble et al., 2013; Moreno-Pérez et al., 2010; Santiago-García et al., 2016). Therefore, the identification and treatment of LTBI are critical to prevent the evolution to disease in pediatric patients. Similarly, before LTBI can be ruled out, primary chemoprophylaxis must also be considered in young or immunosuppressed children after close contact with a smear-positive TB patient (Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), 2006).

Background

According to consensus a minimum of 80% of the prescribed doses must have been taken for chemoprophylaxis or treatment to be considered sufficient (Haynes, Ackloo, Sahota, McDonald, & Yao, 2008; Hirsch-Moverman, Daftary, Franks, Colson, & Colson, 2008; Osterberg & Blaschke, 2005). If adherence is adequate, the efficacy of anti-TB treatments is very high. Contrarily, patients who do not complete therapy are more likely to relapse or die and are also at risk of developing drug-resistant TB.

Adherence refers to the degree to which a patient complies with the prescribed treatment and the instructions given by health care professionals. Anti-TB regimens are long-term daily treatments with complex dosage (number of tablets, fasting requirements, etc.) and potential toxicity, that often lead to sub-optimal adherence (Mellado Peña, Baquero-Artigao, & Moreno-Perez, 2009). The rates of adherence in LTBI and TB disease vary according to different studies, ranging from 61% to 86% in

Journal of Advanced Nursing

the general population, and from 54.4% to 86.7% in children and young people (reviewed in Blinded Author, 2017).

Adherence to anti-TB drugs is a complex phenomenon that depends on a wide range of factors, including structural sociodemographic factors (poverty, gender and discrimination), patient-related factors (motivation, knowledge, beliefs and attitudes) and social context and health service factors (Munro et al., 2007; Smith et al., 2017; Woith & Larson, 2008). For instance, in children adherence depends on the motivation of the parents, while adherence to any chronic medication becomes more challenging during adolescence. In adults a number of other factors have been associated with poor compliance: imprisonment, drug use, and homelessness, among others (Codecasa et al., 2013; Di Gennaro et al., 2017; Rao et al., 2017). Several studies have shown that longer treatments also tend to be associated with worse adherence (Ailinger et al., 2007; Fresard, Bridevaux, Rochat, & Janssens, 2011; Lobue & Menzies, 2010). The identification of risk factors for non-adherence at a local level is critical to implement interventions aimed at improving adherence rates (Mistry et al., 2015).

Poor adherence is a common cause of treatment failure. To increase adherence to anti-TB drugs in children, the WHO recommends universal directed observed therapy (DOT), treatment given free of charge and the use of fixed-dose combinations when possible (World Health Organization, 2014). Besides DOT, which was not more effective than self-supervised medicines in a Cochrane review (Noyes & Popay, 2007) the use of several indirect methods to measure adherence to anti-TB treatments has been reported in the literature. Most of them show major limitations and can only be considered and approximate estimation of correct adherence to treatment. Similarly,

Journal of Advanced Nursing

different educational interventions have been implemented to increase adherence to anti-TB treatment. The combined use of different monitoring and educational interventions together has been recommended to maximize adherence (Osterberg & Blaschke, 2005).

THE STUDY

Study reporting was guided by the transparent reporting of evaluations with non-randomized designs (TREND) check-list – for reporting standards of behavioral and public health intervention evaluations involving non-randomized designs (Jarlais, Lyles, Crepaz, & the TREND Group, 2004).

Aims

We implemented 4 new nurse-led educational and monitoring interventions in the follow-up of a cohort of children and young people receiving anti-TB drug regimens. We hypothesized that these interventions would lead to an increase in the adherence rate to treatment as compared with a historical cohort and aimed to identify factors associated with failure to complete anti-TB treatment.

Design

We performed a quasi-experimental longitudinal study composed of a retrospective phase (Phase 1; January 2011 to December 2013), the implementation of 4 nurse-led educational and monitoring interventions and a prospective phase lasting 21 months (Phase 2; January 2015 to September 2016). The initial project (Blinded Author, 2015) and the complete results of the retrospective phase (Blinded Author, 2017) have been reported elsewhere. In the present study, we describe and compare the results of Phase 2

Journal of Advanced Nursing

with those of Phase 1. The trial was registered with the ClinicalTrials.gov identifier: NCTxxxxxxx.

Setting and participants

The study was carried out in the outpatient TB Unit of a tertiary-care pediatric center in Catalonia (Northeast Spain), which is a referral center for pediatric TB in the Southern Barcelona Health Care Region (Regió Sanitària Barcelona Sud) (1,346,000 inhabitants, 16.5% of whom are under 18 years of age). The TB incidence rate in Catalonia has decreased from 21.6 per 100,000 population in 2004 to 14.4 in 2015 (7.3 cases per 100,000 population of pediatric age) (Rodés, Espinilla, & García, 2016).

In accordance with the study design, we included firstly the control group and secondly the intervention group. Due to the nature of the study randomization was not possible.

In both phases, all children and young people (aged <18 years) starting anti-TB treatment due to close contact with a TB patient (primary chemoprophylaxis), LTBI or TB disease were eligible to participate in the study. DOT is not routinely available in Spain, and its use is restricted to individual cases, as per physician decision. The following exclusion criteria were used: a) Referral from another center after anti-TB treatment had already begun; b) Patients with other chronic diseases requiring hospital follow-up and/or other chronic therapies; c) Known poor previous adherence to anti-TB treatment (if treatment was repeated or restarted); and d) A significant language barrier that prevented the child or his/her relatives from properly understanding the nature of the study.

The number of children and young people required to participate in the study was calculated using a unilateral chi-square proportion comparison test for independent samples, with a level of significance of 5% and a power of 80%, a 2/1 ratio in Phase

Journal of Advanced Nursing

1/Phase 2 group sizes and assuming a significant increase of 15% in the adherence rate after the nurse-led interventions (60% in Phase 1 and 75% in Phase 2). Thus, it was calculated that 182 and 91 children and young people would be needed in the Phase 1 and Phase 2 groups, respectively.

Procedure and interventions

As per national guidelines (Moreno-Pérez et al., 2010), primary chemoprophylaxis after TB contact consists of isoniazid in monotherapy until TB infection screening is repeated 10-12 weeks later. Treatment of LTBI includes either 3 months of isoniazid and rifampicin or 6-9 months of isoniazid in monotherapy, and treatment of TB disease consists of a 2-month induction phase with 4 drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol), followed by isoniazid and rifampicin for a minimum of 4 months.

Routine outpatient follow-up visits were scheduled as follows: (a) in patients receiving primary chemoprophylaxis or LTBI treatment: baseline visit, and 2 weeks and 3 months later (end of treatment in most cases); (b) in patients treated for TB disease: baseline visit, 2 weeks later and on a monthly basis thereafter.

Four nurse-led interventions were implemented after Phase 1: 2 educational interventions (1 and 2) and 2 monitoring interventions (3 and 4), which were exclusively carried out by 2 study nurses (EGC and LRQ).

- Intervention 1: at baseline visit, the parents or carers of the children and/or the young patients themselves (in the case of young people >12 years of age), were given a leaflet including questions and answers about the most common doubts that people have about anti-TB treatment (what to do if you forget a dose, if you vomit, if you have stomach ache, etc.). The study nurse read and reviewed the leaflet with the family. This leaflet was available in 10 different languages: Spanish and Catalan (the

Journal of Advanced Nursing

two official languages of the country), English, French, German, Russian, Romanian, Chinese, Urdu and Arabic. See the English version of the leaflet in *Supplementary information Appendix 1*.

- Intervention 2: a follow-up open telephone call was made 7-10 days after the baseline visit and whenever the patient failed to attend the scheduled visits. The parents and/or patient were informed about this. This call was made to reinforce the information, answer any questions that may have arisen and insist on the importance of proper follow-up.
- Intervention 3: the Eidus-Hamilton test (Eidus & Hamilton, 1964) was performed twice, 2 weeks after the baseline visit and at the end of treatment. To prevent patients from only taking their medication occasionally, directly before their visits, they were not informed of the purpose of the urine test. This test is a rapid, simple point-of-care method to detect urinary acetyl-isoniazid, the main metabolite of isoniazid, up to 12-24 hours following isoniazid administration and is used as a surrogate marker of treatment adherence (Clark, Karagoz, Apikoglu-Rabus, & Izzettin, 2007; Elizaga & Friedland, 1997). The test consists of placing 4 drops of a 10% potassium cyanide solution and 9 drops of a 10% chloramine solution in a test tube containing 4 drops of patient urine. The result is considered positive if a deep red color develops after 1 minute. If a pink color slowly appears, this indicates that there are only traces of the metabolite. If there is no change in color, the result is considered negative and suggests no recent isoniazid intake. The sensitivity and specificity of this test have been reported to be over 99% (Hamilton, Jessamine, & Eidus, 1964).
- Intervention 4: the parents or carers of the children and/or the young patients themselves were asked to complete a written questionnaire about adherence to anti-TB treatment (Blinded Author, 2015) on all the follow-up visits, which was partially

Journal of Advanced Nursing

adapted from two validated questionnaires on adherence to chronic therapies (SMAQ compliance test, Svarstad et al., 1999; and Hermes test, Rodríguez-Chamorro et al., 2008)

Whenever the Eidus-Hamilton test or the written questionnaire were consistent with sub-optimal adherence, immediate feedback was given to the parents and the patient the study nurse underlined the importance of adherence, assessed any potential hindrances and answered any questions. A follow-up visit or telephone call was scheduled 7-10 days later.

In Phase 2, non-adherence was defined as the presence of any of the following situations:

1. At the follow-up visits, it was calculated and/or the children or relatives stated that they had failed to take >20% of the previously prescribed anti-TB treatment.
2. The child failed to attend two or more of the scheduled visits without justification.
3. DOT was indicated for any reason.
4. The child or relatives intentionally stopped the previously prescribed anti-TB treatment.
5. The Eidus-Hamilton urine test was negative on one or more follow-up visits.
6. The written questionnaire showed that compliance was below 80% of the prescribed anti-TB treatment, according to questions 8 and 9 (Blinded Author, 2015).

Data collection

The following data were collected: age at anti-TB treatment implementation, gender, the child's country of birth and the family's country of origin, and existence of a language barrier (yes/no); whether the index case was known or not and, in the former case,

Journal of Advanced Nursing

whether he/she lived with the patient; type and indication of anti-TB treatment (primary chemoprophylaxis, or LTBI or TB treatment), planned duration and start/end date of treatment, number of tablets or units of medication (in case of suspensions) per day, and development of toxicity (yes/no); adherence or non-adherence to anti-TB treatment (dependent variable), and the reasons for non-adherence according to previously defined criteria.

Statistical analysis

The data were collected in a Microsoft XP Excel database and analyzed using SPSS software, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, U.S.). Qualitative variables were described in terms of proportions, calculating 95% confidence intervals. Quantitative variables were described using median as measure of centrality and interquartile range as the measure of dispersion. The normality of the distribution of quantitative variables was checked using the Kolmogorov-Smirnov test, and appropriate parametric and nonparametric tests were used for univariate analysis. The multivariate analysis included logistic regression techniques. A *p*-value below 0.05 was considered statistically significant.

Ethical considerations

This project was approved by the Ethics Committee of the Universitat de Barcelona (July 2013) and Ethics Committee of the Hospital Sant Joan de Déu (September 2013). Before inclusion in Phase 2, written informed consent from the parents or legal guardians was obtained, as was written informed assent from young people aged 12 years or older.

RESULTS

Phase 2 cohort characteristics and adherence rates

A total of 98 children (54 females, 55.1%; median [IQR] age: 6.3 [2.9-14.6]) were included in Phase 2 (*Table 1*). Although 21 patients (21.4%) were born abroad, nearly half of the families (n=44, 44.9%; 17 different countries) were of foreign origin. A language barrier was identified in 6 (6.1%) cases. The index case was identified in 73 cases (74.5%), being a first-degree relative, a second-degree relative or a friend, distant relative or classmate in 25 (25.5%), 24 (24.5%) and 24 (24.5%) patients, respectively. Overall, 28 (28.6%) children were living with someone receiving therapy for TB disease.

Anti-TB therapy was implemented because of primary chemoprophylaxis after TB contact, LTBI or TB disease treatment in 31 (31.6%), 43 (43.9%) and 24 (24.5%) cases, respectively. The latter included 11/3 young people with LTBI/TB who had been referred for anti-TB treatment after a TB outbreak in a secondary school in March 2015. On initiation of the anti-TB therapy, the median (IQR) daily number of doses and planned duration of treatment were 2 (1-2) doses and 3 (3-6) months, respectively.

Twenty-four patients were diagnosed with active TB (n=17 with intrathoracic disease; n=21 microbiologically confirmed, pan-sensitive strains in all cases) and received standard anti-TB treatment and were cured without complications. Most children diagnosed with LTBI (n=31) received isoniazid plus rifampicin for 3 months; 11 were treated with rifampicin for 6 months and 1 patient received 9 months of isoniazid monotherapy.

Drug-related toxicity was observed in only 4 (4.1%) patients, and mainly consisted of mild abdominal discomfort. Only one 4-year-old boy with LTBI, cerebral palsy and epilepsy who was under treatment with phenobarbital and levetiracetam showed

Journal of Advanced Nursing

elevated transaminase levels (maximum alanine aminotransferase levels, 319 IU/L; normal range: 2-31 IU/L) which required discontinuation of isoniazid plus rifampicin. Isoniazid in monotherapy was then prescribed for 9 months without no further events. No other adverse effects were observed.

All families in Phase 2 received the information leaflet at the baseline visit and the follow-up call 7-10 days later. A total of 191 Eius-Hamilton tests were conducted, of which 174 (91.1%) were positive, 15 (7.8%) were weak positive and 2 (1.1%) were negative. Both negative cases were detected in the first follow-up visit. Both of these patients underwent 2 further tests each, which were positive. Adherence questionnaires were completed in 234 follow-up visits, none of them showing <80% adherence. Overall, 86 out of 98 patients (87.8%) were found to have properly adhered to anti-TB treatment as per the study criteria (**Table 2**). On bivariate analysis, non-adherence was only associated with being born abroad (28.6% versus 7.8%; $p=0.019$) and with foreign origin families (27.3% versus 0%; $p<0.0001$).

Comparison of the Phase 1 and Phase 2 cohorts

The median age was similar in Cohort 1 and Cohort 2 patients. The TB outbreak in the secondary school probably explains the differences in the distribution of the age groups and the proximity to the index case groups between the two cohorts, as well as the fact that patients in Cohort 2 were less commonly living with someone on anti-TB treatment (**Table 1**). Patients in Phase 2 were also more often born to Spanish families.

Adherence to anti-TB drugs increased from 74.7% in Phase 1 to 87.8% in Phase 2 ($p=0.014$), after the implementation of the nurse-led interventions (**Table 2**). The number of patients fulfilling 2 or more criteria for non-adherence was higher in Phase 1 (5.1% vs. 3.1% in Phase 2), although the distribution was similar between cohorts.

Journal of Advanced Nursing**DISCUSSION**

In our study, the combined implementation of 4 new nurse-led educational and monitoring interventions was associated to a significant increase (13.1%) in the adherence rates to anti-TB drugs from Phase 1 to Phase 2 in children and young people. The adherence rate in Phase 2 (87.8%) was higher than that reported in previous studies performed in patients of pediatric age in low-burden settings, ranging from 54.4% to 86.7% (Alperstein, Morgan, Mills, & Daniels, 1998; Brassard, Steensma, Cadieux, & Lands, 2006; Cass, Talavera, Gresham, Moser, & Joy, 2005; Chang, Eitzman, Nahid, & Finelli, 2014; Coly & Morisky, 2004; A T Cruz & Starke, 2014; Andrea T Cruz & Starke, 2012; Hovell et al., 2003; Minodier et al., 2010; Powell, Perkins, Wang, Hunt, & Ryan-Wenger, 2008; Salleras Sanmarti et al., 1993; Vidal-López et al., 1992). It should be noted, however, that comparison across studies is difficult due to differences in study designs and methods, target populations and treatment adherence measures.

DOT is considered the best strategy for ensuring adherence to anti-TB treatment and is currently recommended for all children and young people with TB (American Academy of Pediatrics, 2012; Centers for Disease Control and Prevention, 2011; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; World Health Organization, 2014). However, DOT is very costly and is not universally available in our country. Besides DOT, which is considered the gold standard, there is no consensus as to which other methods are the most adequate for verifying adherence to anti-TB drugs (Osterberg & Blaschke, 2005). Considering that adherence over 80% is critical for the success of anti-TB treatment (Haynes et al., 2008; Hirsch-Moverman et al., 2008; Osterberg & Blaschke, 2005), effective and less expensive alternatives to DOT are needed.

Several indirect methods to approximatively measure adherence are available, including self-administered questionnaires (Andrea T Cruz & Starke, 2012; González-Bueno et

al., 2016; Hovell et al., 2003; Shi et al., 2010), attendance to scheduled visits (Cass et al., 2005; Salleras Sanmarti et al., 1993; Vidal-López et al., 1992), pill counts (Brassard et al., 2006; Chang et al., 2014; A T Cruz & Starke, 2014; Minodier et al., 2010; Powell et al., 2008), pharmacy records (Alperstein et al., 1998) and medical chart review (Coly & Morisky, 2004). The first two are the most commonly used, being costless and simple. Nonetheless, they are also easily manipulable by the patients themselves, in the case of young people (Garfield, Clifford, Eliasson, Barber, & Willson, 2011; Kimberlin & Winterstein, 2008), or their parents (Osterberg & Blaschke, 2005). Patients are often reluctant to admit lack of adherence in clinical interviews and questionnaires (Svarstad et al., 1999). The Eidus-Hamilton test to detect isoniazid metabolites in urine is cheap, objective, sensitive, reproducible and can be performed in the outpatient clinic, in front of the patient (Amlabu et al., 2014; Meissner, Musoke, Okwera, Bunn, & Coulter, 2002; Palanduz, Gultekin, & Kayaalp, 2003; Sirgel et al., 2006; Whitfield & Cope, 2004). Despite these advantages, its use in the pediatric age has not been reported in the literature. In accordance with previous recommendations that suggest the combined use of different monitoring methods to maximize the surveillance of adherence (Osterberg & Blaschke, 2005; Svarstad et al., 1999), we chose to use a self-administered adherence questionnaire together with the Eidus-Hamilton test. Both showed optimal results (**Table 2**): only two patients showed negative Eidus-Hamilton test criterium for non-adherence, and the written questionnaires showed >80% completion of treatment in all the cases, although the latter was found not to be true, as personal interviews identified several non-adherent patients. Interestingly, the criteria for non-adherence that were met did not significantly differ between Phase 1 and Phase 2.

Several different educational interventions have been implemented to increase adherence to anti-TB treatment including: peer counseling (M'imunya, Kredo, &

Journal of Advanced Nursing

Volmink, 2012; Morisky et al., 2001), psychological therapy (Hovell et al., 2003), cultural interventions (Ailinger, Martyn, Lasus, & Lima Garcia, 2010), manual or computerized telephone follow-up and written information (Salleras et al., 1993), financial incentives (White et al., 2002), educational programs (Cass et al., 2005; Clark et al., 2007), and video DOT (Garfein et al., 2015), but few studies have combined 2 or more simultaneous interventions in the same study cohort. For these interventions to be successful, previous identification of the main causes of non-adherence is critical. The extent of every intervention benefit depends on its nature as well as the specific situation of each population (M'imunya et al., 2012). We combined the use of informative leaflets about TB provided in 10 different languages, with a follow-up telephone call 7 to 10 days after anti-TB treatment was initiated. Both were nurse-led interventions that addressed the independent risk factors for non-adherence that had been identified in the retrospective phase of our study (being born abroad, the existence of a language barrier and the development of toxicity) (Blinded Author, 2017). Immigration-associated cultural and social problems have been previously identified as major risk factors for non-adherence (Abubakar et al., 2011; Anderson et al., 2009; Basterrechea, Sancho, Idígoras, & Temprano, 2009; de Vries et al., 2017; Heuvelings et al., 2017; Klinkenberg, Manissero, Semenza, & Verver, 2009; Mulder, Klinkenberg, & Manissero, 2009; Pang et al., 2014; Saunders & Evans, 2016; Zenner et al., 2013). Surprisingly, specific interventions aimed to overcome these barriers have scarcely been reported in the scientific literature (Ailinger et al., 2010). Many authors also stress the importance of a nurse-led follow-up to improve adherence to anti-TB treatment (Osterberg & Blaschke, 2005). The proper application of these interventions often relies exclusively on the nurse, and better results have been reported with nurse-led programs as compared to those led by physicians (Salleras Sanmarti et al., 1993). Indeed, even

Journal of Advanced Nursing

some studies which have criticized the usefulness of these interventions in terms of the expected clinical outcome recognize that nurses play an essential role (Haynes et al., 2008).

Most previous studies (*Table 3*) have demonstrated an increase in adherence to anti-TB treatment upon the implementation of educational interventions, similar to what happened in our case. The only exception is one study performed in California in the late 90s (Coly & Morisky, 2004) in which 766 young people with LTBI were randomized to usual care, peer counseling group, parental contingency contracting group and combined peer counseling and parental contingency group. No differences in adherence were observed between the intervention groups and the control group. The authors blamed their findings on the Hawthorne effect which involves a selection bias in which individuals modify their behavior in response to their awareness of being observed.

Limitations

We performed a quasi-experimental study with a historical control and included the pre-calculated number of patients needed in both phases. However, this was not a randomized study and our results should be taken with caution. The lack of DOT, and the heterogeneity of the patient characteristics and anti-TB treatment indications are also obvious limitations of our study. Finally, since different reasons and risk factors for non-adherence have been described, our findings may not be applicable to other settings.

CONCLUSION

In recent years, dramatic, albeit insufficient, progress has been made in the prevention and treatment of TB worldwide. Nurse-led interventions have proven to be useful in increasing adherence to anti-TB drugs, although further studies are needed (European Centre for Disease Prevention and Control., 2016; Haynes et al., 2008). The monitoring and educational interventions we implemented were associated with an increase in adherence to anti-TB treatment by 13% in children and young people in our setting and will now be included in the Nurse-led Follow-up Program in our Unit. Immigrant-related variables remained major risk factors for sub-optimal adherence to anti-TB drugs.

Funding

This study was funded by xxxxx (see title page).

Conflict of interest

No conflict of interest has been declared by the authors.

Author contributions

The authors have confirmed that all authors meet the IC- MJE criteria for authorship credit (www.icmje.org/ethi-cal_1author.html), as follows:

- substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data,
- drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and
- final approval of the version to be published.

REFERENCES

- Abubakar, I., Lipman, M., Anderson, C., Davies, P., & Zumla, A. (2011). Tuberculosis in the UK--time to regain control. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *343*, d4281. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804155>
- Adams, L.V.; Starke, J. . (2012). Tuberculosis disease in children. *UpTo*, 1–11.
- Ailinger, R. L., Black, P., Nguyen, N., & Lasus, H. (2007). Predictors of adherence to latent tuberculosis infection therapy in Latino immigrants. *Journal of Community Health Nursing*, *24*(3), 191–8. <https://doi.org/10.1080/07370010701429637>
- Ailinger, R. L., Martyn, D., Lasus, H., & Lima Garcia, N. (2010). The effect of a cultural intervention on adherence to latent tuberculosis infection therapy in latino immigrants. *Public Health Nursing*, *27*(2), 115–120. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1446.2010.00834.x>
- Alcaide, J., Altet, M., & Canela, J. (2000). Epidemiología de la tuberculosis. *Anales Españoles de Pediatría*, *53*(5), 449–457.
- Alperstein, G., Morgan, K. R., Mills, K., & Daniels, L. (1998). Compliance with anti-tuberculosis preventive therapy among 6-year-old children. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, *22*(2), 210–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9744178>
- American Academy of Pediatrics. (2012). *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases* (29 edition). Elk Grove Village.
- Amlabu, V., Mulligan, C., Jele, N., Evans, A., Gray, D., Zar, H. J., ... Smith, P. (2014). Isoniazid/acetylisoniazid urine concentrations: markers of adherence to isoniazid preventive therapy in children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *18*(5), 528–30. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0730>

Journal of Advanced Nursing

- Anderson, L. F., Laurenson, I. F., Blatchford, O., Shakir, E., McMenamain, J., Johnston, F., & Stevenson, J. (2009). Trends in multidrug-resistant tuberculosis in Scotland, 2000-7. *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, *14*(11). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317979>
- Basterrechea, M., Sancho, R., Idígoras, P., & Temprano, Y. M. (2009). Caracterización de los casos de tuberculosis en población autóctona y extranjera de Guipúzcoa en el período 2003-2007 [Characterization of tuberculosis cases in the foreign- and native-born population in Guipúzcoa (Spain) from 2003-2007]. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, *23 Suppl 1*, 74–9. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2009.09.009>
- Brassard, P., Steensma, C., Cadieux, L., & Lands, L. C. (2006). Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics*, *117*(2), e148-56. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1534>
- Cass, A. D., Talavera, G. A., Gresham, L. S., Moser, K. S., & Joy, W. (2005). Structured behavioral intervention to increase children's adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *9*(4), 415–420.
- Caylà, J. A., Rodrigo, T., Ruiz-Manzano, J., Caminero, J. A., Vidal, R., García, J. M., ... Casals, M. (2009). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research*, *10*, 121. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-121>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2005). Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly*

Journal of Advanced Nursing

Report, 54(RR-12).

- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60(48), 1641–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157882>
- Chang, S.-H., Eitzman, S. R., Nahid, P., & Finelli, M. L. U. (2014). Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Journal of Infection and Public Health*, 7(2), 145–52. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.11.001>
- Clark, P. M., Karagoz, T., Apikoglu-Rabus, S., & Izzettin, F. V. (2007). Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP : Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 64(5), 497–505. <https://doi.org/10.2146/ajhp050543>
- Codecasa, L. R., Murgia, N., Ferrarese, M., Delmastro, M., Repositi, A. C., Casali, L., ... Raviglione, M. C. (2013). Isoniazid preventive treatment: predictors of adverse events and treatment completion. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 17(7), 903–8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0677>
- Coly, A., & Morisky, D. (2004). Predicting completion of treatment among foreign-born adolescents treated for latent tuberculosis infection in Los Angeles. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(6), 8(6):703–710.
- Cruz, A. T., & Starke, J. R. (2012). Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *The Pediatric*

Journal of Advanced Nursing

Infectious Disease Journal, 31(2), 193–5.

<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318236984f>

Cruz, A. T., & Starke, J. R. (2014). Safety and completion of a 4-month course of rifampicin for latent tuberculous infection in children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 18(9), 1057–61.

<https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0286>

de Vries, S., Cremers, A., Heuvelings, C., Greve, P., Visser, B., B elard, S., ...

Grobusch, M. P. (2017). 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.

The Lancet Infectious Diseases. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30531-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30531-X)

Debes, A. K., Gilman, R. H., Onyango-Makumbi, C., Ruff, A., Oberhelman, R., &

Dowdy, D. W. (2017). Cost-effectiveness of Diagnostic Algorithms for

Tuberculosis in Children Less Than 5 Years of Age. *The Pediatric Infectious*

Disease Journal, 36(1), 36–43. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001342>

Di Gennaro, F., Pizzol, D., Cebola, B., Stubbs, B., Monno, L., Saracino, A., ...

Veronese, N. (2017). Social determinants of therapy failure and multi drug

resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis*, 103, 44–51.

<https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.01.002>

Ducomble, T., Tolksdorf, K., Karagiannis, I., Hauer, B., Brodhun, B., Haas, W., &

Fiebig, L. (2013). The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an

investigation of national surveillance data. *Euro Surveillance*, 18(12), pii=20436.

Retrieved from www.eurosurveillance.org

Eidus, L., & Hamilton, E. (1964). A new method for the detection of N-acetyl isoniazid

Journal of Advanced Nursing

in urine of ambulatory patients. *Am Rev Respir Dis*, 89, 587–588.

Elizaga, J., & Friedland, J. S. (1997). Monitoring compliance with antituberculous treatment by detection of isoniazid in urine. *Lancet (London, England)*, 350(9086), 1225–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63457-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63457-5)

European Centre for Disease Prevention and Control. (2016). Interventions in vulnerable groups are the key to eliminating tuberculosis in Europe. *ECDC Policy Briefing, Catalogue(TQ-01-16-265-EN-N)*. <https://doi.org/10.2900/16417>

Fresard, I., Bridevaux, P.-O., Rochat, T., & Janssens, J.-P. (2011). Adverse effects and adherence to treatment of rifampicin 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. *Swiss Medical Weekly*, 141, w13240. <https://doi.org/10.4414/smw.2011.13240>

Garfein, R. S., Collins, K., Muñoz, F., Moser, K., Cerecer-Callu, P., Raab, F., ... Patrick, K. (2015). Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: A binational pilot study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(9). <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0923>

Garfield, S., Clifford, S., Eliasson, L., Barber, N., & Willson, A. (2011). Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 11, 149. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-149>

González-Bueno, J., Vega-Coca, M. D., Rodríguez-Pérez, A., Toscano-Guzmán, M. D., Pérez-Guerrero, C., & Santos-Ramos, B. (2016). [Interventions for improving adherence to treatment in patients with multiple pathologies: overview of systematic reviews]. *Atencion Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia Y Comunitaria*, 48(2), 121–30. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.02.012>

Journal of Advanced Nursing

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico, tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. (2007). Guía sobre 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. *Guías de Práctica Clínica Del SNS: AATRM N° 2007/26*.

Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). (2006). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños [Consensus document on treatment of tuberculosis exposure and latent tuberculosis infection in children]. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 64(1), 59–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16539918>

Blinded Author, 2015

Blinded Author, 2017

Hamilton, E., Jessamine, A., & Eidus, L. (1964). Specificity of the Isoniazid drop test for control of domiciliary treatment of tuberculosis. *Canadian Medical Association Journal*, 90, 695–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14127386>

Haynes, R. B., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, H. P., & Yao, X. (2008). Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub3>

Heuvelings, C. C., de Vries, S. G., Greve, P. F., Visser, B. J., B elard, S., Janssen, S., ... Grobusch, M. P. (2017). Effectiveness of interventions for diagnosis and treatment of tuberculosis in hard-to-reach populations in countries of low and medium

Journal of Advanced Nursing

tuberculosis incidence: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30532-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30532-1)

Hirsch-Moverman, Y., Daftary, A., Franks, J., Colson, P. W., & Colson, P. W. (2008).

Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 12(11), 1235–54. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926033>

Hovell, M., Blumberg, E., Gil-Trejo, L., Vera, A., Kelley, N., Sipan, C., ... Moser, K.

(2003). Predictors of adherence to treatment for latent tuberculosis infection in high-risk Latino adolescents: a behavioral epidemiological analysis. *Social Science & Medicine*, 56(8), 1789–1796. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(02\)00176-4](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(02)00176-4)

Jarlais, D., Lyles, C., Crepaz, N., & the TREND Group. (2004). Improving the reporting

quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American Journal of Public Health*, 94, 361–366.

Kimberlin, C. L., & Winterstein, A. G. (2008). Validity and reliability of measurement

instruments used in research. *American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP : Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 65(23), 2276–84. <https://doi.org/10.2146/ajhp070364>

Klinkenberg, E., Manissero, D., Semenza, J. C., & Verver, S. (2009). Migrant

tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *The European Respiratory Journal*, 34(5), 1180–9.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00038009>

Leng, J. C. F., Changrani, J., & Gany, F. M. (2011). Language discordance and testing

Journal of Advanced Nursing

- for latent tuberculosis infection among recent Asian and Latino immigrants. *Journal of Community Health, 36*(2), 228–30. <https://doi.org/10.1007/s10900-010-9301-2>
- Lew, W., Pai, M., Oxlade, O., Martin, D., & Menzies, D. (2008). Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine, 149*(2), 123–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626051>
- Lobue, P., & Menzies, D. (2010). Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology (Carlton, Vic.), 15*(4), 603–22. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01751.x>
- M'imunya, J. M., Kredo, T., & Volmink, J. (2012). Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, 5*, CD006591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006591.pub2>
- Meissner, P. E., Musoke, P., Okwera, A., Bunn, J. E. G., & Coulter, J. B. S. (2002). The value of urine testing for verifying adherence to anti-tuberculosis chemotherapy in children and adults in Uganda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 6*(10), 903–908.
- Mellado Peña, M. J., Baquero-Artigao, F., & Moreno-Perez, D. (2009). Documento de consenso de la sociedad española de infectología pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos [Recommendations of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases (SEIP) on the management of drug-resistant tuberculosis]. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain : 2003), 71*(5), 447–58. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.07.036>
- Minodier, P., Lamarre, V., Carle, M.-E., Blais, D., Ovetchkine, P., & Tapiero, B.

Journal of Advanced Nursing

- (2010). Evaluation of a school-based program for diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in immigrant children. *Journal of Infection and Public Health*, 3(2), 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2010.02.001>
- Mistry, N., Keepanasseril, A., Wilczynski, N. L., Nieuwlaat, R., Ravall, M., & Haynes, R. B. (2015). Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocu047>
- Moreno-Pérez, D., Andrés-Martín, A., Altet-Gómez, N., Baquero-Artigao, F., Escribano-Montaner, A., Gómez-Pastrana, D., ... Ruiz-Serrano, M. (2010). Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *Anales de Pediatría*, 72(4), 283.e1-283.e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.01.002>
- Morisky, D. E., Malotte, C. K., Ebin, V., Davidson, P., Cabrera, D., Trout, P. T., & Coly, A. (2001). Behavioral interventions for the control of tuberculosis among adolescents. *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974)*, 116(6), 568–74. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1497389&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Mulder, C., Klinkenberg, E., & Manissero, D. (2009). Effectiveness of tuberculosis contact tracing among migrants and the foreign-born population. *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(11). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317977>
- Munro, S. A., Lewin, S. A., Smith, H. J., Engel, M. E., Fretheim, A., & Volmink, J. (2007). Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Medicine*, 4(7), e238.

Journal of Advanced Nursing

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040238>

- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. (clinical guideline 117). *Clinical Guideline 117 NICE*. Retrieved from <http://guidance.nice.org.uk/CG117>
- Newton, S. M., Brent, A. J., Anderson, S., Whittaker, E., & Kampmann, B. (2008). Paediatric tuberculosis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 8(8), 498–510. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70182-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70182-8)
- Noyes, J., & Popay, J. (2007). Directly observed therapy and tuberculosis: how can a systematic review of qualitative research contribute to improving services? A qualitative meta-synthesis. *Journal of Advanced Nursing*, 57(3), 227–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.04092.x>
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 353(5), 487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Palanduz, A., Gultekin, D., & Kayaalp, N. (2003). Follow-up of compliance with tuberculosis treatment in children: Monitoring by urine tests. *Pediatric Pulmonology*, 36(1), 55–57.
- Pang, J., Teeter, L. D., Katz, D. J., Davidow, A. L., Miranda, W., Wall, K., ... Graviss, E. A. (2014). Epidemiology of tuberculosis in young children in the United States. *Pediatrics*, 133(3), e494-504. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2570>
- Powell, D. A., Perkins, L., Wang, S.-H., Hunt, G., & Ryan-Wenger, N. (2008). Completion of therapy for latent tuberculosis in children of different nationalities. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(3), 272–4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181609a0a>
- Rao, V., Bhat, J., Yadav, R., Muniyandi, M., Bhondeley, M. K., & Wares, D. F. (2017).

Journal of Advanced Nursing

- Smoking and alcohol consumption: Risk factors for pulmonary tuberculosis among the tribal community in central India. *Indian Journal of Tuberculosis*, 64(1), 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.11.009>
- Ríos, M., & Monleón-Getino, T. (2009). A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006). *European Journal of Epidemiology*, 24(7), 381–7. <https://doi.org/10.1007/s10654-009-9347-6>
- Rodés, A., Espinilla, M., & García, M. (2016). Informe anual 2015. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya. *Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.*, 1–87. Retrieved from http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut_responsiu/salutAZ/T/tuberculosis/documents_prof/arxiu/informe_anual_tuberculosis_2015.pdf
- Rodríguez-Chamorro, M. A., García-Jiménez, E., Amariles, P., Rodríguez-Chamorro, A., & Faus, M. J. (2008). Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atencion Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia Y Comunitaria*, 40(8), 413–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755102>
- Salleras Sanmarti, L., Alcaide Megias, J., Altet Gomez, M. N., Canela Soler, J., Navas Alcala, E., Suñe Puigbo, M. R., & Serra Majem, L. (1993). Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. *Tubercle and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 74(1), 28–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8495017>
- Santiago-García, B., Blázquez-Gamero, D., Baquero-Artigao, F., Ruíz-Contreras, J., Bellón, J. M., Muñoz-Fernández, M. A., & Mellado-Peña, M. J. (2016). Pediatric

Journal of Advanced Nursing

- Extrapulmonary Tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(11), 1175–1181. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001270>
- Saunders, M. J., & Evans, C. A. (2016). Fighting poverty to prevent tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(4), 395–396. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00434-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00434-X)
- Shi, L., Liu, J., Koleva, Y., Fonseca, V., Kalsekar, A., & Pawaskar, M. (2010). Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*, 28(12), 1097–1107. <https://doi.org/10.2165/11537400-000000000-00000>
- Sirgel, F. A., Maritz, J. S., Venter, A., Langdon, G., Smith, P. J., & Donald, P. R. (2006). Monitoring the ingestion of anti-tuberculosis drugs by simple non-invasive methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 307(2), 182–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.09.033>
- Smith, C. M., Trienekens, S. C. M., Anderson, C., Lalor, M. K., Brown, T., Story, A., ... Maguire, H. (2017). Twenty years and counting: epidemiology of an outbreak of isoniazid-resistant tuberculosis in England and Wales, 1995 to 2014. *Eurosurveillance*, 22(8), 30467. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30467>
- Svarstad, B. L., Chewning, B. A., Sleath, B. L., & Claesson, C. (1999). The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Education and Counseling*, 37(2), 113–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528539>
- Vidal-López, M. L., Aparicio, M., Martín, Y., Rodríguez, C., García de Miguel, M. J., & García, J. (1992). Chemoprophylaxis of tuberculosis: compliance to treatment in the pediatric population. *Anales Españoles de Pediatría*, 36(3), 189–192.

Journal of Advanced Nursing

- White, M. C., Tulskey, J. P., Goldenson, J., Portillo, C. J., Kawamura, M., & Menendez, E. (2002). Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Archives of Internal Medicine*, *162*(9), 1044–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996616>
- Whitfield, R., & Cope, G. F. (2004). Point-of-care test to monitor adherence to anti-tuberculous treatment. *Annals of Clinical Biochemistry*, *41*(Pt 5), 411–3. <https://doi.org/10.1258/0004563041731637>
- Woith, W. M., & Larson, J. L. (2008). Delay in seeking treatment and adherence to tuberculosis medications in Russia: A survey of patients from two clinics. *International Journal of Nursing Studies*, *45*, 1163–1174. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2007.07.014>
- World Health Organization. (2014). Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children, 2nd edition. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1
- World Health Organization. (2015). Global Tuberculosis report 2015. *WHO Library*, (1).
- World Health Organization. (2016). Global Tuberculosis Report 2016. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, 1–142.
- Zenner, D., Southern, J., van Hest, R., DeVries, G., Stagg, H. R., Antoine, D., & Abubakar, I. (2013). Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *17*(5), 573–82. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0920>
- Zumla, A., Raviglione, M., Hafner, R., & von Reyn, C. F. (2013). Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, *368*(8), 745–55.

Journal of Advanced Nursing

<https://doi.org/10.1056/NEJMra1200894>

Review Copy

Table 1. Main epidemiologic characteristics of Phase 1 (retrospective) and Phase 2 (prospective) cohorts.

	Phase 2 n (%)	Phase 1 n (%)	<i>p</i>
Patients included	98	261	
Female gender	54 (55.1)	134 (51.3)	0.525
Median age (interquartile range), years	6.3 (2.9-14.6)	6.6 (3.0-10.7)	0.152
Age, years			<0.0001
0-5	44 (44.9)	115 (44.1)	
6-12	22 (22.4)	106 (40.6)	
13-18	32 (32.6)	40 (15.3)	
Born in Spain	77 (78.6)	195 (74.7)	0.447
Family origin			0.006
Spain	54 (55.1)	97 (37.2)	
Latin America	21 (21.4)	66 (25.3)	
Morocco	12 (12.2)	59 (22.6)	
Asia	9 (9.1)	19 (7.3)	
Europe	2 (2.2)	3 (1.1)	
Sub-Saharan Africa	0	6 (2.3)	
Unknown	0	11 (4.2)	
Language barrier	6 (6.2)	22 (8.4)	0.468
Known index case	73 (74.5)	216 (82.8)	0.052
Known index case distribution			0.003
First-degree relative	25 (34.2)	87 (40.3)	
Second-degree relative or friend	24 (32.9)	98 (45.4)	
Distant relative or classmate	24 (32.9)	31 (14.3)	
Living with someone on anti-TB treatment	28 (28.6)	134 (51.3)	<0.001
Development of toxicity	4 (4.1)	6 (2.3)	0.470

TB, tuberculosis

Journal of Advanced Nursing

Table 2. Adherence rates and reasons for non-adherence among children and adolescents on anti-tuberculosis treatment included in Phases 1 (retrospective) and 2 (prospective); note that some patients met ≥ 2 criteria for non-adherence.

	Phase 2 n (%)	Phase 1 n (%)	<i>p</i>
Completion of anti-TB therapy	86 (87.8)	195 (74.7)	0.014
Non-adherent patients	12 (12.2)	66 (25.3)	
Two or more criteria for non-adherence	5 (5.1)	8 (3.1)	0.041
Reasons for non-adherence (n=98)			0.696
Failure to take >20% of anti-TB treatment	5 (5.1)	14 (5.4)	
Failure to attend ≥ 2 scheduled visits without justification	7 (7.1)	40 (15.3)	
Directly observed therapy indicated for any reason	0	5 (1.9)	
Intentional stop of the prescribed anti-TB treatment	4 (4.1)	16 (6.1)	
Negative Eidus-Hamilton test	2 (2.3)	NP	
Written questionnaire showing adherence <80%	0	NP	

NP, not performed; TB, tuberculosis.

Table 3. Main characteristics of interventional studies to improve adherence to anti-tuberculosis treatments in low-endemic settings.

Author and year	Study design, country; patients included (intervention vs control group), and age	Interventions	Global (intervention vs control group) adherence rate (in %)	p
Salleras <i>et al.</i> , 1993	Clinical trial, Spain; 318 (241 vs 77), 6-year-olds	Nurse-led phone calls or home visits every 3 months or educational messages and leaflets given by the physician in follow-up visits	76.4 (86.0 vs 55.0)	<0.001
Morisky <i>et al.</i> , 2001	Clinical trial, USA; 794 (599 vs 195), adolescents	Peer-counseling groups	79.8 (84.8 vs 77.8)	0.002
White <i>et al.</i> , 2002	Clinical trial, USA; 322 (106 and 113 vs 103), inmates	Education group or financial incentive vs usual care (control group)	22.6 in education group, 12.4 in incentive group and 11.7 in control group	0.04 (educ. vs control), NS (incentive vs control)
Hovell <i>et al.</i> , 2003	Clinical trial, USA; 286 (190 vs 96), adolescents	Adherence counseling group or self-esteem attention control group	60.0	0.0027
Coly <i>et al.</i> ,	Clinical trial, USA; 766 (NR),	Peer-counseling group vs parental	82.0	0.2

Journal of Advanced Nursing

2004	adolescents	contingency contracting group vs both (supplementary: financial incentive if completing interview)		
Cass <i>et al.</i> , 2005	Quasi-experimental study, USA; 1582 (741 vs 841), children <14-year-old	Behavioral intervention (positive reinforcement: the Treasure Chest program) as compared to a historical group	86.7	<0.05
Clark <i>et al.</i> , 2007	Clinical trial, Turkey; 114 (56 vs 58), adults	Clinical pharmacist-directed patient education program vs usual care	41.2 (53.6 vs 29.3)	<0.05
Ailinger <i>et al.</i> , 2010	Preexperimental study, USA; 217 (86 vs 131), adults	Cultural intervention vs usual care	NR (87.2 vs 71.7)	0.028
Garfein <i>et al.</i> , 2014	Single-arm clinical trial, USA and Mexico; 52 adults	Video DOT by means of smartphones (with text reminders)	93.0 in San Diego (USA), 96.0 in Tijuana (Mexico)	NR

<p>What is TUBERCULOSIS?</p> <p>TUBERCULOSIS is an infection produced by bacteria that is transmitted through the air, when we cough, sneeze, spit, etc.</p> <p>Children are not usually contagious.</p> <p>When a child has had CONTACT with a patient with TUBERCULOSIS, they should be examined to check for infection.</p>	<p>When and how should anti-TUBERCULOSIS medication be taken?</p> <p>Anti-TUBERCULOSIS medication is taken every morning, before eating. It is absorbed better on an empty stomach. After 20-25 minutes you can have breakfast as normal.</p> <p>In younger children, anti-TUBERCULOSIS medication can be crushed and mixed with water.</p>	<p>Is it important to take anti-TUBERCULOSIS medication properly?</p> <p>Anti-TUBERCULOSIS medication should be taken every day and in accordance with your doctor's instructions.</p> <p>In TUBERCULOSIS INFECTION, antibiotic treatment prevents the DISEASE from developing.</p> <p>In TUBERCULOSIS DISEASE, antibiotic treatment cures the DISEASE.</p>
<p>How is TUBERCULOSIS diagnosed?</p> <p>The tuberculin test on the arm is used to diagnose TUBERCULOSIS INFECTION. The bacteria is "latent".</p> <p>If the TUBERCULOSIS INFECTION is accompanied by symptoms (cough, fever, fatigue, weight loss, etc.) or radiological findings, we are dealing with TUBERCULOSIS DISEASE. The bacteria has "awaken".</p> <p>TUBERCULOSIS DISEASE is more frequent and more serious in children.</p> <p>TUBERCULOSIS INFECTION and DISEASE are treated with antibiotics. It is a long treatment, but it must be taken all the time, even if you feel well.</p> <p>In very young children, often, a mere TUBERCULOSIS CONTACT justifies the need for preventive antibiotic treatment (primary chemoprophylaxis).</p>	<p>Does anti-TUBERCULOSIS medication have adverse effects?</p> <p>Anti-TUBERCULOSIS medication does not usually cause children any discomfort.</p> <p>On rare occasions, anti-TUBERCULOSIS medication may cause liver inflammation. If your child presents repeat vomiting, stomach ache, fever, general discomfort, weight loss or yellowish eyes, contact your paediatrician or the Tuberculosis Reference Unit.</p> <p>One of the anti-TUBERCULOSIS medications (rifampicin) turns urine orange, but there is no cause for concern.</p> <p>Other adverse effects are exceptional, although if in doubt you should always contact your paediatrician or the Tuberculosis Reference Unit.</p>	<p>Is medical follow-up of TUBERCULOSIS important?</p> <p>At hospital visits, we will check that the evolution of the TUBERCULOSIS is satisfactory, that there are no adverse drug reactions and we will answer any queries you may have.</p> <p>If you are unable to attend an appointment someday, do not worry: just let us know and we will reschedule your appointment.</p> <p>What about during anti-TUBERCULOSIS treatment?</p> <p>During anti-TUBERCULOSIS treatment, the child should lead a normal life: go to school, play sports, etc.</p>



TUBERCULOSIS INFECTION



TUBERCULOSIS REFERENCE UNIT
PAEDIATRIC DEPARTMENT,
HOSPITAL SANT JOAN DE DEU

Nurse Librada Rozas
Tel.: 932804000, extension 83313


Dr Antoni Noguera Julian,
Tel.: 932804000, extension 80063



EN

Journal of Advanced Nursing

TREND Statement Checklist

Paper Section/ Topic	Item No	Descriptor	Reported?	
				Pg #
Title and Abstract				
Title and Abstract	1	• Information on how unit were allocated to interventions	✓	1
		• Structured abstract recommended	✓	Abstract
		• Information on target population or study sample	✓	1
Introduction				
Background	2	• Scientific background and explanation of rationale	✓	1-3
		• Theories used in designing behavioral interventions	✓	1-3
Methods				
Participants	3	• Eligibility criteria for participants, including criteria at different levels in recruitment/sampling plan (e.g., cities, clinics, subjects)	✓	4-5
		• Method of recruitment (e.g., referral, self-selection), including the sampling method if a systematic sampling plan was implemented	✓	4-5
		• Recruitment setting	✓	4-5
		• Settings and locations where the data were collected	✓	4
Interventions	4	• Details of the interventions intended for each study condition and how and when they were actually administered, specifically including:	✓	4-7
		○ Content: what was given?	✓	5-7
		○ Delivery method: how was the content given?	✓	5-7
		○ Unit of delivery: how were the subjects grouped during delivery?	✓	5-7
		○ Deliverer: who delivered the intervention?	✓	5-7
		○ Setting: where was the intervention delivered?	✓	4-7
		○ Exposure quantity and duration: how many sessions or episodes or events were intended to be delivered? How long were they intended to last?	✓	5-7
		○ Time span: how long was it intended to take to deliver the intervention to each unit?	✓	4
○ Activities to increase compliance or adherence (e.g., incentives)	✓	6-7		
Objectives	5	• Specific objectives and hypotheses	✓	3
Outcomes	6	• Clearly defined primary and secondary outcome measures	✓	8
		• Methods used to collect data and any methods used to enhance the quality of measurements	✓	7-8
		• Information on validated instruments such as psychometric and biometric properties	✓	7
Sample Size	7	• How sample size was determined and, when applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules	✓	5
Assignment Method	8	• Unit of assignment (the unit being assigned to study condition, e.g., individual, group, community)	✓	4
		• Method used to assign units to study conditions, including details of any restriction (e.g., blocking, stratification, minimization)	✓	4-5
		• Inclusion of aspects employed to help minimize potential bias induced due to non-randomization (e.g., matching)	✓	4-5

Journal of Advanced Nursing

TREND Statement Checklist

Blinding (masking)	9	<ul style="list-style-type: none"> Whether or not participants, those administering the interventions, and those assessing the outcomes were blinded to study condition assignment; if so, statement regarding how the blinding was accomplished and how it was assessed. 		
Unit of Analysis	10	<ul style="list-style-type: none"> Description of the smallest unit that is being analyzed to assess intervention effects (e.g., individual, group, or community) 	✓	4-5
		<ul style="list-style-type: none"> If the unit of analysis differs from the unit of assignment, the analytical method used to account for this (e.g., adjusting the standard error estimates by the design effect or using multilevel analysis) 	✓	5
Statistical Methods	11	<ul style="list-style-type: none"> Statistical methods used to compare study groups for primary methods outcome(s), including complex methods of correlated data 	✓	8
		<ul style="list-style-type: none"> Statistical methods used for additional analyses, such as a subgroup analyses and adjusted analysis 	✓	8
		<ul style="list-style-type: none"> Methods for imputing missing data, if used 	✓	8
		<ul style="list-style-type: none"> Statistical software or programs used 	✓	8
Results				
Participant flow	12	<ul style="list-style-type: none"> Flow of participants through each stage of the study: enrollment, assignment, allocation, and intervention exposure, follow-up, analysis (a diagram is strongly recommended) 	✓	9
		<ul style="list-style-type: none"> Enrollment: the numbers of participants screened for eligibility, found to be eligible or not eligible, declined to be enrolled, and enrolled in the study 	✓	9
		<ul style="list-style-type: none"> Assignment: the numbers of participants assigned to a study condition 	✓	9 and table 1
		<ul style="list-style-type: none"> Allocation and intervention exposure: the number of participants assigned to each study condition and the number of participants who received each intervention 	✓	9 and table 1
		<ul style="list-style-type: none"> Follow-up: the number of participants who completed the follow-up or did not complete the follow-up (i.e., lost to follow-up), by study condition 	✓	9
		<ul style="list-style-type: none"> Analysis: the number of participants included in or excluded from the main analysis, by study condition 	✓	9
		<ul style="list-style-type: none"> Description of protocol deviations from study as planned, along with reasons 	✓	10
Recruitment	13	<ul style="list-style-type: none"> Dates defining the periods of recruitment and follow-up 	✓	9
Baseline Data	14	<ul style="list-style-type: none"> Baseline demographic and clinical characteristics of participants in each study condition 	✓	9 and table 1
		<ul style="list-style-type: none"> Baseline characteristics for each study condition relevant to specific disease prevention research 	✓	9-10
		<ul style="list-style-type: none"> Baseline comparisons of those lost to follow-up and those retained, overall and by study condition 	✓	9-10
		<ul style="list-style-type: none"> Comparison between study population at baseline and target population of interest 	✓	10
Baseline equivalence	15	<ul style="list-style-type: none"> Data on study group equivalence at baseline and statistical methods used to control for baseline differences 	✓	10

Journal of Advanced Nursing

TREND Statement Checklist

Numbers analyzed	16	<ul style="list-style-type: none"> Number of participants (denominator) included in each analysis for each study condition, particularly when the denominators change for different outcomes; statement of the results in absolute numbers when feasible 	✓	9 and table 1
		<ul style="list-style-type: none"> Indication of whether the analysis strategy was "intention to treat" or, if not, description of how non-compliers were treated in the analyses 	✓	9-10
Outcomes and estimation	17	<ul style="list-style-type: none"> For each primary and secondary outcome, a summary of results for each estimation study condition, and the estimated effect size and a confidence interval to indicate the precision 	✓	9-10
		<ul style="list-style-type: none"> Inclusion of null and negative findings 	✓	9-10
		<ul style="list-style-type: none"> Inclusion of results from testing pre-specified causal pathways through which the intervention was intended to operate, if any 	✓	9-10
Ancillary analyses	18	<ul style="list-style-type: none"> Summary of other analyses performed, including subgroup or restricted analyses, indicating which are pre-specified or exploratory 	✓	9-10
Adverse events	19	<ul style="list-style-type: none"> Summary of all important adverse events or unintended effects in each study condition (including summary measures, effect size estimates, and confidence intervals) 	✓	9-10
DISCUSSION				
Interpretation	20	<ul style="list-style-type: none"> Interpretation of the results, taking into account study hypotheses, sources of potential bias, imprecision of measures, multiplicative analyses, and other limitations or weaknesses of the study 	✓	11 and 14-15
		<ul style="list-style-type: none"> Discussion of results taking into account the mechanism by which the intervention was intended to work (causal pathways) or alternative mechanisms or explanations 	✓	11-15
		<ul style="list-style-type: none"> Discussion of the success of and barriers to implementing the intervention, fidelity of implementation 	✓	14
		<ul style="list-style-type: none"> Discussion of research, programmatic, or policy implications 	✓	11-15
Generalizability	21	<ul style="list-style-type: none"> Generalizability (external validity) of the trial findings, taking into account the study population, the characteristics of the intervention, length of follow-up, incentives, compliance rates, specific sites/settings involved in the study, and other contextual issues 	✓	14-15
Overall Evidence	22	<ul style="list-style-type: none"> General interpretation of the results in the context of current evidence and current theory 	✓	11-15

From: Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N., & the Trend Group (2004). Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. *American Journal of Public Health*, 94, 361-366. For more information, visit: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>

5. DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

5.1. L'ADHERÈNCIA AL TRACTAMENT EN LA POBLACIÓ PEDIÀTRICA

Diversos estudis observacionals han mesurat l'adherència als fàrmacs anti-TB en els nens en entorns de baixa endèmia TB, sense realitzar cap intervenció. La majoria s'han centrat en nens i adolescents amb diagnòstic d'ITBL després de la immigració recent des de països en que la TB és endèmica (Alperstein et al., 1998; Brassard et al., 2006; Chang et al., 2014; Cruz & Starke, 2012, 2014; Minodier et al., 2010; Powell et al., 2008; Vidal-López et al., 1992). Tot i que la comparació entre estudis és difícil, a causa de les diferències en el disseny, la població diana i els mètodes utilitzats per mesurar l'adherència, la taxa de finalització del tractament anti-TB observada en la nostra fase retrospectiva sense intervenció, el 74,7% (Guix-Comellas et al., 2017), és similar a la descrita prèviament, que va del 54,4 al 83,8%.

En la fase prospectiva del nostre estudi, l'adherència al tractament anti-TB va augmentar fins al 87,8% (Guix-Comellas et al., en revisió). Aquesta taxa es situa en l'extrem superior del rang descrit en altres estudis intervencionals semblants al nostre, que va del 53,6 al 96,0% (Ailinger et al., 2010; Cass et al., 2005; Clark et al., 2007; Coly & Morisky, 2004; Garfein et al., 2015; Hovell et al., 2003; Morisky et al., 2001; Salleras et al., 1993; White et al., 2002).

Aquest increment en l'adherència al tractament anti-TB del 13,1% entre les dues fases del nostre estudi ha estat estadísticament significatiu ($p=0,014$). Aquest resultat suggereix que l'aplicació de les dues intervencions infermeres d'educació sanitària (tríptics informatius en la llengua materna i les trucades telefòniques), i dels dos mètodes de monitorització (test d'Eidus-Hamilton i l'aplicació del qüestionari) ha permès millorar l'adherència el tractament anti-TB en el nostre àmbit. Tanmateix, al tractar-se d'un estudi quasi-experimental i no d'un assaig clínic, cal ser prudents i caldrà confirmar aquests resultats en el futur.

Al no disposar de TDO per a tots els nens i adolescents en tractament anti-TB, vam utilitzar els criteris que altres autors han reportat per a definir adherència sub-òptima (Alperstein et al., 1998; Cass et al., 2005; Chang et al., 2014; Salleras et al., 1993; Vidal-López et al., 1992). Com ja s'ha comentat, a banda del TDO, no n'hi ha cap que permeti objectivar amb certesa el percentatge d'adherència; aquesta limitació ja era coneguda *a priori* i reflexa la pràctica clínica diària al nostre país. A més, els criteris d'adherència no són exactament els mateixos

entre les dues fases, a l'afegir la monitorització amb el test d'EH i el qüestionari en la fase prospectiva. El fet de ser més exigents a l'hora de definir una bona adherència al tractament anti-TB després de l'aplicació de les intervencions infermeres dóna més valor a les diferències trobades i explica també que hi hagi un percentatge més alt de pacients que compleixen 2 o més criteris en la fase intervencional (5.1% *versus* 3.1% en la fase retrospectiva). En ambdós períodes (**Taula 2**), el criteri més prevalent d'adherència sub-òptima fou el "No acudir a dues o més visites de seguiment sense justificació", com ja han descrit altres autors (Brassard et al., 2006; Cass et al., 2005; Chang et al., 2014; Powell et al., 2008).

Taula 2. Taxes d'adherència i raons de no-adherència al tractament anti-TB de la població pediàtrica inclosa en la Fase 1 (retrospectiva) i la Fase 2 (prospectiva).

	Fase 1 n (%)	Fase 2 n (%)	<i>p</i>
Finalització del tractament anti-TB	195 (74,7)	86 (87,8)	0,014
Pacients no adherents	66 (25,3)	12 (12,2)	
Dos o més criteris de no adherència	8 (3,1)	5 (5,1)	0,041
Raons per no-adherència:			0,696
Deixar de prendre >20% del tractament anti-TB	14 (5,4)	5 (5,1)	
No acudir a dues o més visites de seguiment sense justificació	40 (15,3)	7 (7,1)	
Indicació de TDO per qualsevol raó	5 (1,9)	0	
Decisió intencionada d'aturar el tractament anti-TB prescrit	16 (6,1)	4 (4,1)	
Test d'Eidus-Hamilton negatiu	NR	2 (2,3)	
Adherència <80% segons qüestionari auto-administrat	NR	0	

NR, no realitzat

5.2. FACTORS DE RISC ASSOCIATS A L'ADHERÈNCIA SUB-ÒPTIMA EN LA POBLACIÓ PEDIÀTRICA

Estudis previs en nens i adolescents havien identificat diversos predictors de mala adherència (**Taula 3**). La majoria dels treballs inclouen pacients amb ITBL o malaltia TB, però generalment exclouen els pacients que reben QP. L'única excepció n'és un estudi realitzat a Catalunya fa 25 anys (Vidal-López et al., 1992), que només analitza nens amb ITBL i d'altres en QP, però exclou els pacients amb malaltia TB. Els pacients amb ITBL i aquells en QP, per definició, romanen asimptomàtics. És per això que, hipotèticament, resulta més difícil el bon compliment d'un tractament diari que s'allarga, en el millor dels casos, durant 3 mesos (Cruz & Starke, 2014; Fresard et al., 2011; Gaensbauer et al., 2017). Tanmateix, l'adherència adequada al tractament és fonamental per a evitar l'evolució a malaltia; en la ITBL, perquè hi ha una certesa d'una infecció TB recent i, en la QP, perquè es tracta de pacients en alt risc de malaltia precoç i greu si estessin infectats, tot i els estudis inicials negatius. És per això que vam decidir d'incloure els tres grups de pacients en el nostre disseny, els malalts de TB, els pacients amb ITBL i aquells que rebien QP després d'un contacte TB de risc.

Taula 3. Estudis que descriuen la taxa d'adherència al tractament anti-TB i els factors de risc que s'hi associen en sèries pediàtriques en països de baixa endèmia TB (estudis amb o sense intervenció).

Autor i any	Disseny de l'estudi, país; nombre i edat dels pacients i indicació i tipus de tractament anti-TB	Mètodes de mesura de l'adherència	Adherència (%)	Factors de risc d'adherència sub-òptima
Vidal et al., 1992	Prospectiu, Espanya; 369, 4m-14a que rebien tractament per QP o ITBL amb INH	No assistir regularment a les visites programades i el mètode colorimètric en orina d'Ellard i Greenfield en 71 pacients aleatoris	69,9	NR
Salleras et al., 1993	Prospectiu d'intervenció, Espanya; 318, nens de 6 anys en tractament per ITBL (12m d'INH)	Assistència i test d'Eidus-Hamilton en orina a l'última visita, 1 any després d'iniciar el tractament	76,4	No rebre activitats d'educació per la salut
Alperstein et al., 1998	Prospectiu, Austràlia; 78, nens de 6 anys en tractament per ITBL (6m d'INH)	Qüestionari d'autoinforme parental, assistència a visites de seguiment i registres de farmàcia	74,4	NR
Hovell et al., 2003	Prospectiu d'intervenció, USA; 284, adolescents llatins en tractament per ITBL (9m d'INH)	Qüestionari d'autoinforme més biomarcadors en orina	NR	Estar en el grup d'assessorament (<i>counselling group</i>), la biculturalitat i unes millors qualificacions a l'escola es varen associar a una millor adherència
Coly et al., 2004	Prospectiu d'intervenció, USA; 610, d'11 a 19a d'edat, en tractament per ITBL (6m d'INH)	Resum registrat a la història mèdica del pacient	82	Una menor puntuació en la conducta de presa de medicaments i no viure amb els dos pares. Les intervencions no van donar lloc a diferències en les taxes d'adherència

NR, no reportat

Autor i any	Disseny de l'estudi, país; nombre i edat dels pacients i indicació i tipus de tractament anti-TB	Mètodes de mesura de l'adherència	Adherència (%)	Factors de risc d'adherència sub-òptima
Cass et al., 2005	Quasi-experimental amb grup històric de comparació, USA; 1582, menors de 14a en tractament per ITBL (9m d'INH)	Assistència mínima a 6 de les 9 visites clíniques recomanades	86,7	Espanyol com a llengua materna, l'estudi de contactes i la participació en el programa <i>Treasure Chest</i> , van ser predictors de la finalització del tractament; mentre que les cartes i/o trucades perdudes de citació a les visites de seguiment eren predictors de no adherència
Brassard et al., 2006	Retrospectiu, Canadà; 377, 4-18a en tractament per ITBL (9m d'INH)	Recompte de comprimits, autoinformes, registres de farmàcia i assistència a les visites mèdiques programades	83,8	Presència de <2 membres de la família en l'estudi de contactes
Powell et al., 2008	Prospectiu, USA; 545, <15a en tractament per ITBL (9m d'INH)	No assistir a les visites mensuals programades i recompte de comprimits	54,4	Origen de l'Europa de l'Est i el rebuig dels pares al tractament
Minodier et al., 2010	Prospectiu, Canadà; 545, 10-18a en tractament per ITBL (de 6 a 9m d'INH)	Autoinforme de l'adherència, recompte de comprimits i la verificació de subministrament de medicaments	61,3	Edat >16 anys, retard >15 dies entre el PPD i la primera visita, i familiars >18 anys a la llar
Cruz et al., 2012	Prospectiu, USA; 248, <18a en tractament per ITBL (9m d'INH)	Informe oral de l'adherència del pacient o el seu pare/tutor; informe del departament de salut sobre les dosis rebudes en pacients en TDO	75	No estar en TDO
Chang et al., 2014	Retrospectiu, USA; 1587, <18a en tractament per ITBL (9m d'INH)	Recompte mensual de comprimits (ja sigui a casa en menors de 2 anys o a les visites hospitalàries de seguiment en >2a)	78,5	Edat entre 15 i 18 anys, raça no hispànica i desenvolupament d'hepatitis o altres efectes adversos
Cruz et al., 2014	Retrospectiu, USA; 404, <18a en tractament per ITBL (9m d'INH o 4m de RIF)	Reconeixement d'efectes adversos i recompte de comprimits	80,7	No estar en TDO i els règims de 9m d'INH (en comparació amb 4m de RIF)

NR, no reportat

En el seguiment de l'adherència al tractament anti-TB, cal conèixer els factors de risc de mal compliment en la població diana si es vol que una estratègia d'intervenció sigui efectiva (Haynes et al., 2008), com vam fer en el nostre estudi.

En la cohort retrospectiva, i per tècniques de regressió logística, vàrem identificar tres factors de risc associats a una adherència sub-òptima: haver nascut a l'estranger ($p=0,009$), la presència de barrera idiomàtica ($p<0,0001$) i el desenvolupament d'efectes adversos amb la medicació anti-TB ($p=0,034$). Tot i les limitacions metodològiques pròpies de l'estudi observacional retrospectiu en la Fase 1, aquests resultats són compatibles amb altres treballs publicats sobre el tema (**Taula 3**).

Els problemes socio-culturals associats a la immigració s'han identificat clàssicament com a factors de risc de no-adherència al tractament anti-TB (Abubakar et al., 2011; Anderson et al., 2009; Basterrechea et al., 2009; S. De Vries et al., 2017; Heuvelings et al., 2017; Klinkenberg et al., 2009; Mulder et al., 2009; Pang et al., 2014; Saunders & Evans, 2016; Zenner et al., 2013). Tot i això, sorprèn que molt pocs autors han reportat intervencions específiques destinades a superar aquestes barreres, com ara l'ús de mediadors culturals a la consulta o l'elecció d'una infermera de la mateixa ètnia que el pacient i la seva família (Ailinger et al., 2010). La barrera idiomàtica n'és un altre exemple claríssim. Hovell i cols., en un estudi realitzat a Estats Units amb 284 adolescents llatino-americans, identificaren l'ús de la doble llengua (anglès/espanyol) com a factor associat a una major adherència al tractament anti-TB (Hovell et al., 2003). En la mateixa línia, un altre estudi nord-americà inclogué 1582 pacients menors de 14 anys amb ITBL, els quals majoritàriament eren hispànics, i el fet de parlar espanyol s'associà a una millor adherència que els pacients d'altres orígens (Cass et al., 2005).

Sovint aquesta mateixa població immigrada associa menys recursos econòmics, que afecten les condicions d'habitatge, l'accés a l'assistència sanitària o l'accés a la medicació anti-TB (Ailinger et al., 2007; Dheda et al., 2016). Per a alguns autors, el factor econòmic és el més important en aquesta població desafavorida (Reeves et al., 2014; Siroka, Ponce, & Lönnroth, 2016). Siroka i cols., seguint les últimes directrius de l'OMS, varen demostrar que la despesa en protecció social dels països era inversament proporcional a la incidència, la prevalença i la mortalitat per TB (Siroka et al., 2016). Aquesta associació era més forta en els països que

destinaven menys d'un 11% del seu producte interior brut a polítiques de protecció social. Aquestes conclusions estan recolzades per estudis similars realitzats a Europa (Reeves et al., 2014).

A banda dels factors socio-culturals i econòmics, altres factors allunyen d'una correcta adherència al tractament anti-TB a la població immigrada, encara que no de forma exclusiva. Entre ells, destaca la no percepció de la gravetat de la malaltia (de Vries et al., 2014). En la fase retrospectiva del nostre estudi, l'adherència al tractament va ser més baixa en els pacients amb ITBL que en els pacients amb malaltia TB o en QP; l'escassa percepció de risc en aquests nens i adolescents asimptomàtics amb ITBL en podria ser una explicació. En contraposició, els menors de 5 anys en QP, que depenen dels seus pares per a una bona adherència, mostrarien millor compliment perquè se'ls explica el major risc de desenvolupar una malaltia TB de forma ràpida i de que aquesta sigui greu i/o disseminada (Guix-Comellas et al., 2017). També l'estigmatització associada a la TB, en alguns estudis, s'ha relacionat amb una pitjor adherència (Heuvelings et al., 2017). En el treball de Rocha et al., al Perú, el factor "estigma" estava més present en les 311 famílies amb pacients amb un diagnòstic recent de TB (77%), que no pas el factor "pobresa" (46%) (Rocha et al., 2011).

La durada del tractament anti-TB en els pacients amb ITBL s'ha descrit també com un factor de risc: a major durada, pitjor adherència. Així, els règims més curts (3 mesos d'INH més RIF, 4 mesos de RIF) es completen més sovint que les pautes de 6-9 mesos d'INH (Cruz & Starke, 2014; Fresard et al., 2011; Gaensbauer et al., 2017). En els pacients amb ITBL del nostre estudi, vàrem utilitzar règims combinats de 3 mesos d'INH més RIF en la majoria dels casos. Tot i així, com ja s'ha comentat, les taxes d'adherència foren inferiors que les dels pacients amb malaltia TB o en QP.

En l'edat pediàtrica, l'adolescent s'ha considerat com un pacient mal complidor del tractament, en la TB, però també en altres patologies, com la infecció per l'HIV, la diabetis o els trastorns mentals (Bhang et al., 2017; Firdu, Enqueslassie, & Jerene, 2017). En un estudi dut a terme a Califòrnia al 2014, en què es varen incloure 1587 pacients d'entre 0 i 18 anys amb ITBL (tractament amb 9 mesos d'INH), l'adherència fou del 80% en els menors de 15 anys i del 71% en els de 15-18 anys (Chang et al., 2014). A Canadà, al 2010, en un estudi semblant, es van reclutar 545 pacients d'entre 10 i 18 anys, i els majors de 16 anys foren els

pitjors adherents al tractament anti-TB (Minodier et al., 2010). En la fase retrospectiva del nostre estudi, l'anàlisi bivariant també va identificar l'adolescència (13-18 anys) com a factor de risc per a una adherència sub-òptima (40,0% en ≥ 13 anys *versus* 22,6% en < 13 anys; $p=0,01$), però aquesta significació estadística es va perdre en l'anàlisi multivariant.

Finalment, també alguns aspectes clínics s'han identificat com a predictors de mala adherència al tractament anti-TB, com el fet de desenvolupar toxicitat secundària als fàrmacs o el presentar formes de TB per soques MDR-TB (Wingfield et al., 2014). En població pediàtrica, els efectes adversos associats a la INH (sobretot l'hepatitis) s'han associat també a una adherència sub-òptima (Chang et al., 2014). Aquest resultat es va reproduir també en la fase retrospectiva del nostre estudi.

5.3. INTERVENCIIONS EDUCATIVES I DE MONITORITZACIÓ DEL TRACTAMENT ANTI-TUBERCULÓS EN LA POBLACIÓ PEDIÀTRICA

Hi ha diversos tipus d'intervencions que pretenen millorar l'adherència a un tractament (Lutge, Wiysonge, Knight, Sinclair, & Volmink, 2015). Es poden classificar com a:

- Tècniques, que simplifiquen la posologia del tractament: millorant-ne les característiques organolèptiques, disminuint la mida o número de comprimits o el número de preses diàries, utilitzant combinacions de dosi fixa, personalitzant els envasos, etc.
- De comportament, que són les que generen reforços positius quan el pacient pren la medicació, com la possibilitat de poder passar a un nivell superior en diversos jocs d'adherència per a nens.
- Estructurals, com la millora dels circuits assistencials, facilitant l'atenció sanitària i social a les persones.
- Educatives, que fan pedagogia sobre la malaltia, les mesures terapèutiques (farmacològiques o no) que precisa, i la necessitat d'adherir-s'hi de forma adequada.
- I complexes, quan s'utilitza una combinació de dos o més de les mesures descrites.

En els estudis en TB en pediatria, és molt difícil comparar l'efectivitat entre les diverses mesures que s'han aplicat, per l'heterogeneïtat en els mètodes i la població diana entre els diversos estudis (Cass et al., 2005; Coly & Morisky, 2004; Hovell et al., 2003; Morisky et al., 2001; Salleras et al., 1993), sí que hi ha coincidència en què l'aplicació combinada de dues o més d'aquestes intervencions augmenta l'efectivitat sobre l'adherència (Haynes et al., 2008; M'imunya, Kredo, & Volmink, 2012). En el nostre estudi, arrel dels factors de risc de no-adherència identificats en la fase retrospectiva (barrera idiomàtica, desenvolupament d'efectes adversos i haver nascut a l'estranger), vam decidir d'incloure dues intervencions educatives: la trucada telefònica de seguiment al cap de 10-15 dies de l'inici del tractament anti-TB i l'entrega d'un tríptic en llengua materna, que adreçava els dubtes més freqüents i importants sobre el perquè, el com i els efectes adversos del tractament anti-TB. Aquest tríptic va ser editat de forma divertida i entenedora, i es va traduir a 10 llengües: català, castellà, anglès, francès, alemany, rus, àrab, urdú, xinès i romanès (veure **Annexe 1**), amb la intenció d'abastar la diversitat cultural de la nostra població.

Les intervencions educatives en TB s'han utilitzat amb freqüència en la població pediàtrica, sobretot en forma de grups d'assessorament o de grups entre iguals (Cass et al., 2005; Hovell et al., 2003; Morisky et al., 2001). Són més escassos els estudis on aquesta educació es realitza a través d'informació escrita (Salleras et al., 1993), i de tots els estudis publicats, no n'hem trobat cap en nens que s'adreci específicament a la barrera idiomàtica i tradueixi la informació a diversos idiomes com en el nostre cas.

La trucada telefònica (no per missatgeria) de la infermera per a reforçar i aclarir la informació donada prèviament en la visita presencial ja s'havia utilitzat amb èxit en estudis previs en el nostre àmbit (Salleras et al., 1993). En la nostra experiència, volem destacar que és una intervenció que requereix d'un professional sanitari que hi dediqui el seu temps, que no sempre és fàcil localitzar al pacient o els seus pares/tutors, i que no resol el problema de la barrera idiomàtica.

En els darrers 10 anys, l'ús de dispositius electrònics s'ha començat a implementar en les intervencions dirigides a augmentar l'adherència al tractament anti-TB, sobretot amb l'ús de missatges recordatoris al mòbil o a través de sistemes electrònics de recompte de pastilles (Clark et al., 2007; de Bleser et al., 2011; Liu et al., 2014; Mistry et al., 2015; Oren et al.,

2017). En el nostre àmbit, la monitorització de l'adherència a través d'aplicacions en els telèfons mòbils intel·ligents és una eina que ens proposem estudiar en el futur. Tanmateix, cal recordar que la població del nostre àmbit no sempre té accés a aquestes eines, ni sempre les utilitza amb habilitat.

Són escassíssimes també les referències d'estudis pediàtrics que, com el nostre, han implementat la monitorització de l'adherència a través de mètodes directes que no fossin el TDO, és a dir, a través de la mesura de biomarcadors en sang o orina (Hovell et al., 2003; Salleras et al., 1993; Vidal-López et al., 1992). L'ús de mètodes colorimètrics en orina s'ha mostrat útil, fiable i aplicable, en qualsevol de les seves versions (Amlabu et al., 2014), ja fos mitjançant el test d'Ellard i Greenfield (Vidal-López et al., 1992) o el d'Eidus-Hamilton (Salleras et al., 1993). En la nostra experiència, la major dificultat ha estat aconseguir orina en els nens més petits, no continents, i a qui cal col·locar una bossa recol·lectora. En els pacients per sota dels 10 anys, la possibilitat de realitzar l'estudi *in situ*, amb el nen a davant, ha permès millorar la relació infermera-pacient (perquè la tècnica es plantejava com un "joc de màgia"), i donar un reforç positiu a l'adherència adequada. En qualsevol cas, cal recordar que aquestes tècniques només permeten assegurar que el pacient ha pres la medicació aquell dia i no són equivalents al TDO com a mesura de l'adherència.

La utilització dels qüestionaris, en canvi, ja siguin en format d'autocompliment o no, està molt estesa. Tanmateix, es consideren menys fiables, ja que els resultats són fàcilment manipulables pel propi pacient o per persones del seu entorn (Alperstein et al., 1998; Brassard et al., 2006; Cruz & Starke, 2012; Hovell et al., 2003; Minodier et al., 2010). Alguns autors consideren que els qüestionaris poden ser útils si s'utilitzen conjuntament amb altres mètodes o intervencions diferents, ja que és molt senzill aplicar-los i obtenir-ne dades sobre l'adherència al tractament (Haynes et al., 2008; Osterberg & Blaschke, 2005). De fet, en la nostra experiència, només un dels pacients en la fase prospectiva va reconèixer mala adherència en el qüestionari, però alguns altres casos es van identificar per altres criteris.

La majoria dels estudis previs (**Taula 4**) han demostrat un augment de l'adherència al tractament anti-TB després de la implementació d'intervencions educatives en països de baixa endèmia TB, de forma similar al que ha passat en el nostre estudi. L'única excepció n'és un assaig clínic realitzat a Califòrnia a finals dels anys noranta del segle passat, en el

qual 766 joves amb ITBL es van assignar aleatòriament a l'atenció sanitària i seguiment habituals, a un grup d'assessorament entre iguals, a un grup de contractació de contingència parental i consell entre iguals, i a un grup de contingència parental només. No es van observar diferències d'adherència entre els 3 grups d'intervenció i el grup control. Els autors van atribuir les troballes a l'efecte Hawthorne, que implica un biaix de selecció en què els individus modifiquen el seu comportament en resposta a la consciència de ser observats (Coly & Morisky, 2004).

Tenint en compte que la situació socio-econòmica desfavorida s'ha identificat com un factor de risc de mala adherència, especialment entre la població immigrada, els incentius econòmics podrien ser una intervenció alternativa en alguns casos. Tanmateix, la literatura ho desaconsella. L'última revisió Cochrane de 2015 (Lutge et al., 2015), sobre l'efectivitat dels incentius, econòmics o en forma d'altres premis materials (menjar calent diari, bitllets de transport públic, etc.), va incloure 12 assaigs clínics randomitzats en TB, 10 d'ells nord-americans (en presos, en consumidors de drogues per via parenteral o en persones sense llar, i no només en població adulta, sinó també en adolescents). Els estudis amb aquest tipus d'intervenció dirigits a la població en general només es varen realitzar a països en vies de desenvolupament: l'un a Sud-Àfrica i l'altre a Timor. Cap d'aquests estudis va demostrar un benefici clar, ni dels incentius econòmics ni d'altres incentius materials. Tampoc foren útils els incentius materials en forma de premi, acordats prèviament entre pares i fills, que els primers oferien a aquests últims (Kominski et al., 2007).

En la cohort prospectiva, únicament s'identificaren l'haver nascut a l'estranger ($p=0.019$) i l'origen immigrant de les famílies ($p<0.0001$) com a factors de risc d'adherència sub-òptima. Considerem que les dues intervencions educatives aplicades van permetre millorar la informació que van rebre els pacients i les seves famílies, i perdre els factors "barrera idiomàtica" i "desenvolupament d'efectes adversos" objectivats en l'estudi retrospectiu. Malauradament, haver nascut a l'estranger i l'origen immigrant de la família romanen predictors de mala adherència. Per tant, en el futur, és possible que calguin noves estratègies adreçades a factors socio-culturals inherents a la població immigrada, inclosos l'estigma i els recursos econòmics.

Taula 4. Principals característiques dels estudis d'intervenció per a la millora de l'adherència als tractaments anti-TB en entorns de baixa endèmia TB.

Autor i any	Disseny de l'estudi, país; pacients inclosos (grup intervenció vs grup control), i edat	Intervencions	Taxa global (grup intervenció vs grup control) d'adherència (en %)	p
Salleras <i>et al.</i> , 1993	Assaig clínic, Espanya; 318 (241 vs 77), nens de 6 anys	Trucada telefònica de seguiment infermer o visites domiciliàries cada 3 mesos o missatges educatius i tríptics entregats pels metges durant les visites de seguiment	76,4 (86,0 vs 55,0)	<0,001
Morisky <i>et al.</i> , 2001	Assaig clínic, USA; 794 (599 vs 195), adolescents	Grups d'assessorament (entre iguals) vs atenció i seguiment habitual	79,8 (84,8 vs 77,8)	0,002
White <i>et al.</i> , 2002	Assaig clínic, USA; 322 (106 i 113 vs 103), presos	Grup d'educació o incentiu econòmic o atenció i seguiment habituals (grup control)	22,6 en grup d'educació, 12,4 en grup d'incentiu i 11,7 en grup control	0,04 (educ. vs control), NS (incentiu vs control)
Hovell <i>et al.</i> , 2003	Assaig clínic, USA; 286 (190 vs 96), adolescents	Grup d'assessorament sobre adherència o grup control amb atenció centrada en l'autoestima	60,0 (NR)	0,0027
Coly <i>et al.</i> , 2004	Assaig clínic, USA; 766 (NR), adolescents	Grup d'assessorament entre iguals vs grup de contractació de contingència parental vs ambdós alhora vs l'atenció i seguiment habituals	82,0 (NR)	0,2
Cass <i>et al.</i> , 2005	Estudi quasi-experimental, USA; 1582 (741 vs 841), nens <14 anys	Intervenció de comportament (reforç positiu: programa "the Treasure Chest" -el Cofre del Tresor-) comparat amb grup històric	86,7 (NR)	<0,05

NR, no reportat; NS, no significatiu

Autor i any	Disseny de l'estudi, país; pacients inclosos (grup intervenció vs grup control), i edat	Intervencions	Taxa global (grup intervenció vs grup control) d'adherència (en %)	p
Clark <i>et al.</i> , 2007	Assaig clínic, Turquia; 114 (56 vs 58), adults	Programa educatiu dirigit per farmacèutic clínic vs atenció i seguiment habituals	41,2 (53,6 vs 29,3)	<0,05
Ailinger <i>et al.</i> , 2010	Estudi pre-experimental, USA; 217 (86 vs 131), adults	Intervenció cultural vs atenció i seguiment habituals	NR (87,2 vs 71,7)	0,028
Garfein <i>et al.</i> , 2015	Assaig clínic d'un sol braç, USA i Mèxic; 52 adults	Vídeo TDO mitjançant mòbils intel·ligents (amb recordatoris de text)	93,0 a San Diego (USA), 96,0 a Tijuana (Mèxic)	NS

NR, no reportat; NS, no significatiu

5.4. LIMITACIONS

Es va realitzar un estudi quasi-experimental amb un control històric i, tot i que vam incloure el nombre pre-calculat de pacients necessaris en ambdues fases, aquest estudi no fou randomitzat, per tant, els nostres resultats s'han de prendre amb la pertinent precaució. Tampoc no sabem si les nostres troballes serien extrapolables a altres àmbits; s'han descrit diversos factors de risc d'incompliment terapèutic, i és possible que aquests puguin no ser aplicables a d'altres entorns i estiguin subjectes a les especificitats de cada població.

La no disponibilitat de TDO de forma universal en el nostre àmbit, fa que els resultats d'aquest estudi (on els nens amb indicació prèvia de TDO a l'inici del tractament, eren exclosos, i els nens que s'inclouïen en programa de TDO, un cop iniciat el tractament, eren considerats no adherents) siguin difícilment comparables amb els resultats d'estudis de països on el TDO forma part de la pràctica assistencial habitual dels pacients, sense cap consideració ni criteri previ preestablerts.

L'heterogeneïtat en les característiques dels pacients i en les seves indicacions de tractament anti-TB també són limitacions del nostre estudi. L'any 2014, i seguint el consell de les guies clíniques nacionals i internacionals, la indicació de quimioprofilaxi primària en el nostre hospital es va limitar als nens menors de 5 anys i als pacients immunodeprimits de qualsevol edat; això explica la diferent distribució etària entre els pacients de la fase retrospectiva i la fase prospectiva. Tanmateix, considerem que la inclusió de pacients en QP enriqueix i amplia la perspectiva dels estudis realitzats fins al moment sobre l'adherència al tractament anti-TB en pediatria.

Finalment, una altra limitació que dificulta la comparació de resultats amb altres estudis són els criteris utilitzats per a definir l'adherència.

5.5. NOVES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

La identificació de característiques socio-culturals com a factors de risc d'adherència sub-òptima al tractament, per segona vegada en la fase prospectiva, fa pensar que són necessàries altres estratègies enfocades, més o millor, a aquests col·lectius, paral·lelament a

l'entrega dels tríptics en llengua materna i a la trucada telefònica. L'ús de nova tecnologia aplicada a la vida diària mitjançant dispositius electrònics, telèfons o *apps*, potser podria ser una nova eina útil. No només com a recordatori de la presa de fàrmacs o de l'assistència a les visites de seguiment, sinó també per a la gestió de la informació necessària o per a l'ús d'aquests dispositius com a VOT.

També seria molt interessant l'estudi de l'estigmatització de la malaltia mitjançant un estudi qualitatiu, des de totes les vessants de percepció de la malaltia: dels pacients, de les seves famílies, de la població en general i del personal sanitari que no treballa al camp de les infeccions. Cal tenir en compte que, estudis recents (Chowdhury et al., 2015; Craig et al., 2009; Kipp et al., 2011) afirmen que aquesta estigmatització no decreix i que és un problema important que podria afectar l'adherència. Malauradament, nosaltres no vam incloure l'estigma en el nostre estudi.

6. CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

Objectiu 1. Determinar retrospectivament la taxa d'adherència al tractament anti-TB en una sèrie pediàtrica en tractament per un contacte de risc, una ITBL o una malaltia TB.

La taxa d'adherència al tractament anti-TB en la sèrie retrospectiva (2011-14) fou del 74,7%.

Objectiu 2. Identificar els factors predictors de bona o mala adherència al tractament anti-TB en la sèrie retrospectiva.

Els factors de risc associats a una adherència sub-òptima al tractament anti-TB en la sèrie retrospectiva foren haver nascut a l'estranger, la presència de barrera idiomàtica i el desenvolupament d'efectes adversos a la medicació.

Objectiu 3. Determinar prospectivament la taxa d'adherència al tractament anti-TB en una sèrie pediàtrica en tractament per un contacte de risc, una ITBL o una malaltia TB, després de la introducció de les següents intervencions infermeres:

- **Mesures educatives: tríptic informatiu i trucada telefònica.**
- **Mesures de monitorització de l'adherència: qüestionari d'adherència i test d'Eidus-Hamilton.**

La taxa d'adherència al tractament anti-TB en la sèrie prospectiva, després de la introducció de les mesures educatives i de monitorització, fou del 87,8%.

Objectiu 4. Identificar els factors predictors de bona o mala adherència al tractament anti-TB en la sèrie prospectiva.

Els factors de risc associats a una mala adherència al tractament anti-TB identificats en la cohort prospectiva foren només haver nascut a l'estranger i l'origen immigrant de les famílies.

Objectiu 5. Comparar la taxa i els factors predictors d'adherència entre ambdues sèries.

Després de les intervencions realitzades, la taxa d'adherència va augmentar un 13,1% entre les dues fases, i aquesta diferència fou estadísticament significativa. Haver nascut a l'estranger es va identificar com a factor de risc d'adherència sub-òptima en ambdues fases. La barrera idiomàtica i els efectes adversos a la medicació es perderen en la fase prospectiva; en canvi, l'origen immigrant familiar només s'identificà en la fase prospectiva.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

- Abubakar, I., Griffiths, C., & Ormerod, P. (2012). Diagnosis of active and latent tuberculosis: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*, *345*, e6828. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23077351>
- Abubakar, I., Lipman, M., Anderson, C., Davies, P., & Zumla, A. (2011). Tuberculosis in the UK--time to regain control. *British Medical Journal*, *343*, d4281. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804155>
- Adams, L. ., & Starke, J. . (2013). Tuberculosis disease in children. *UpToDate*, 1–11.
- Adane, A. A., Alene, K. A., Koye, D. N., & Zeleke, B. M. (2013). Non-adherence to anti-tuberculosis treatment and determinant factors among patients with tuberculosis in northwest Ethiopia. *PLoS ONE*, *8*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078791>
- Ailinger, R. L., Black, P., Nguyen, N., & Lasus, H. (2007). Predictors of adherence to latent tuberculosis infection therapy in Latino immigrants. *Journal of Community Health Nursing*, *24*(3), 191–8. <https://doi.org/10.1080/07370010701429637>
- Ailinger, R., Martyn, D., Lasus, H., & Lima Garcia, N. (2010). The effect of a cultural intervention on adherence to latent tuberculosis infection therapy in latino immigrants. *Public Health Nursing*, *27*(2), 115–120. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1446.2010.00834.x>
- Akkerman, O. W., de Lange, W. C. M., Schölvink, E. H., Wolters, B., Aartsma, Y., van der Werf, T. S., & van Hest, R. (2016). Implementing tuberculosis entry screening for asylum seekers: the Groningen experience. *The European Respiratory Journal*, *48*(1), 261–4. <https://doi.org/10.1183/13993003.00112-2016>
- Alimuddin, P., & Zumla, I. (2011). Tuberculosis. *Lancet*, *378*, 57–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62173-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3)

- Alperstein, G., Morgan, K. R., Mills, K., & Daniels, L. (1998). Compliance with anti-tuberculosis preventive therapy among 6-year-old children. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 22(2), 210–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9744178>
- Altet, M. N., & Alcaide, J. (2006). Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. [Control and elimination of tuberculosis in Spain: recommendations for the twenty-first century]. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 64(1), 66–73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16539919>
- American Thoracic Society, CDC, I. D. S. of A. (2003). Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 167, 603–662.
- Amlabu, V., Mulligan, C., Jele, N., Evans, A., Gray, D., Zar, H. J., ... Smith, P. (2014). Isoniazid/acetylisoniazid urine concentrations: markers of adherence to isoniazid preventive therapy in children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 18(5), 528–30. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0730>
- Anderson, L. F., Laurenson, I. F., Blatchford, O., Shakir, E., McMenemy, J., Johnston, F., & Stevenson, J. (2009). Trends in multidrug-resistant tuberculosis in Scotland, 2000-7. *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(11). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317979>
- Basterrechea, M., Sancho, R., Idígoras, P., & Temprano, Y. M. (2009). Caracterización de los casos de tuberculosis en población autóctona y extranjera de Guipúzcoa en el período 2003-2007 [Characterization of tuberculosis cases in the foreign- and native-born population in Guipúzcoa (Spain) from 2003-2007]. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 23 Suppl 1, 74–9. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2009.09.009>
- Bediang, G., Stoll, B., Elia, N., Abena, J.-L., Nolna, D., Chastonay, P., & Geissbuhler, A. (2014). SMS reminders to improve the tuberculosis cure rate in developing countries (TB-SMS Cameroon): a protocol of a randomised control study. *Trials*, 15. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-35>

- Bekker, A., Schaaf, H., Draper, H., van der Laan, L., Murray, S., Wiesner, L., ... Hesselning, A. (2016). Pharmacokinetics of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Infants Dosed According to Revised WHO Recommended Treatment Guidelines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(4), 2171–2179. <https://doi.org/10.1128/AAC.02600-15>
- Bhang, S., Kwack, Y., Young, Y., Lee, S., Kim, B., Sohn, S., ... Hawng, J. (2017). Factors that Affect the Adherence to ADHD Medications during a Treatment Continuation Period in Children and Adolescents: A Nationwide Retrospective Cohort Study Using Korean Health Insurance Data from 2007 to 2011. *Psychiatry Investigation*, *14*(2), 158–65.
- Brassard, P., Steensma, C., Cadieux, L., & Lands, L. C. (2006). Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics*, *117*(2), e148-56. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1534>
- Burki, T. (2016). Multidrug resistant tuberculosis: a continuing crisis. *The Lancet Infectious Diseases*, *16*, 1337–1338. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30479-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30479-0)
- Calero, C., Medina, J.F., Romero, A., & Álvarez, F. J. (2010). Indicaciones e interpretación clínica de la prueba de la tuberculina. Quimioprofilaxis. *Medicine*, *10*(67), 4624–7.
- Cass, A. D., Talavera, G. A., Gresham, L. S., Moser, K. S., & Joy, W. (2005). Structured behavioral intervention to increase children’s adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *9*(4), 415–420.
- Caylà, J. A., Rodrigo, T., Ruiz-Manzano, J., Caminero, J. A., Vidal, R., García, J. M., ... Casals, M. (2009). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research*, *10*, 121. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-121>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2005). Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, *54*(RR-12).

- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60(48), 1641–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157882>
- Centro Nacional de Epidemiología. (2015). *Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014*. Madrid.
- Cervantes, J. (2016). Tuberculosis. Digging deep in the soul of humanity. *Respiratory Medicine*, 119, 20–22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.08.009>
- Chang, S.-H., Eitzman, S. R., Nahid, P., & Finelli, M. L. U. (2014). Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Journal of Infection and Public Health*, 7(2), 145–52. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.11.001>
- Chiang, S. S., Swanson, D. S., & Starke, J. R. (2015). New Diagnostics for Childhood Tuberculosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(3), 477–502. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.011>
- Chowdhury, M. R. K., Rahman, M. S., Mondal, M. N. I., Sayem, A., & Billah, B. (2015). Social Impact of Stigma Regarding Tuberculosis Hindering Adherence to Treatment: A Cross Sectional Study Involving Tuberculosis Patients in Rajshahi City, Bangladesh. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 68(6), 461–466. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2014.522>
- Clark, P. M., Karagoz, T., Apikoglu-Rabus, S., & Izzettin, F. V. (2007). Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP : Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 64(5), 497–505. <https://doi.org/10.2146/ajhp050543>
- Codecasa, L. R., Murgia, N., Ferrarese, M., Delmastro, M., Reposi, A. C., Casali, L., ... Raviglione, M. C. (2013). Isoniazid preventive treatment: predictors of adverse events and treatment completion. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 17(7), 903–8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0677>

- Coly, A., & Morisky, D. (2004). Predicting completion of treatment among foreign-born adolescents treated for latent tuberculosis infection in Los Angeles. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(6), 8(6):703–710.
- Craig, S. R., Adams, L. V, Spielberg, S. P., & Campbell, B. (2009). Pediatric therapeutics and medicine administration in resource-poor settings: a review of barriers and an agenda for interdisciplinary approaches to improving outcomes. *Social Science & Medicine (1982)*, 69(11), 1681–90. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.08.024>
- Cremers, A. L., de Laat, M. M., Kapata, N., Gerrets, R., Klipstein-Grobusch, K., & Grobusch, M. P. (2015). Assessing the Consequences of Stigma for Tuberculosis Patients in Urban Zambia. *PLOS ONE*, 10(3), e0119861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119861>
- Cruz, A., & Starke, J. (2012). Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(2), 193–5. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318236984f>
- Cruz, A., & Starke, J. (2014). Safety and completion of a 4-month course of rifampicin for latent tuberculous infection in children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 18(9), 1057–61. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0286>
- De Bleser, L., De Geest, S., Vincke, B., Ruppard, T., Vanhaecke, J., & Dobbels, F. (2011). How to test electronic adherence monitoring devices for use in daily life: a conceptual framework. *Computers, Informatics, Nursing : CIN*, 29(9), 489–95. <https://doi.org/10.1097/NCN.0b013e31821a1555>
- De Bleser, L., Vincke, B., Dobbels, F., Happ, M. B., Maes, B., Vanhaecke, J., & De Geest, S. (2010). A new electronic monitoring device to measure medication adherence: usability of the Helping Hand™. *Sensors*, 10(3), 1535–52. <https://doi.org/10.3390/s100301535>
- De Vries, G., Aldridge, R., Caylà, J., Haas, W., Sandgren, A., van Hest, N., ... the Tuberculosis in European Union, C. (2014). Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Eurosurveillance*, 19(9), 20726. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20726>

- De Vries, S., Cremers, A., Heuvelings, C., Greve, P., Visser, B., B elard, S., ... Grobusch, M. P. (2017). 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. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30531-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30531-X)
- Debes, A. K., Gilman, R. H., Onyango-Makumbi, C., Ruff, A., Oberhelman, R., & Dowdy, D. W. (2017). Cost-effectiveness of Diagnostic Algorithms for Tuberculosis in Children Less Than 5 Years of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *36*(1), 36–43. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001342>
- Denkinger, C. M., Grenier, J., Stratis, A. K., Akkihal, A., Pant-Pai, N., & Pai, M. (2013). Mobile health to improve tuberculosis care and control: A call worth making. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0638>
- Dheda, K., Barry, C. E., & Maartens, G. (2016). Tuberculosis. *The Lancet*, *387*(10024), 1211–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8)
- Di Gennaro, F., Pizzol, D., Cebola, B., Stubbs, B., Monno, L., Saracino, A., ... Veronese, N. (2017). Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis*, *103*, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.01.002>
- Donald, P., Maher, D., Maritz, J., & Qazi, S. (2006). Ethambutol dosage for the treatment of children: Literature review and recommendations. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *10*(12), 1318–1330. Retrieved from <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-33845583379&origin=inward&txGid=4E3E67B3FC497C5C8E65498A52C667E2.wsnAw8kcdt7IPYLO0V48gA%3A2>
- Donoghue, H. D., Spigelman, M., Greenblatt, C. L., Lev-Maor, G., Kahila Bar-Gal, G., Matheson, C., ... R Zink, A. (2004). Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *The Lancet Infectious Diseases*, *4*(9), 584–592. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01133-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01133-8)

- Ducomble, T., Tolksdorf, K., Karagiannis, I., Hauer, B., Brodhun, B., Haas, W., & Fiebig, L. (2013). The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data. *Euro Surveillance*, *18*(12), pii=20436. Retrieved from www.eurosurveillance.org
- Eidus, L., & Hamilton, E. (1964). A new method for the detection of N-acetyl isoniazid in urine of ambulatory patients. *Am Rev Respir Dis*, *89*, 587–588.
- Elizaga, J., & Friedland, J. S. (1997). Monitoring compliance with antituberculous treatment by detection of isoniazid in urine. *Lancet (London, England)*, *350*(9086), 1225–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63457-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63457-5)
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2016). Interventions in vulnerable groups are the key to eliminating tuberculosis in Europe. *ECDC Policy Briefing, Catalogue*(TQ-01-16-265-EN-N). <https://doi.org/10.2900/16417>
- Fauci, A. (2008). *Harrison Medicina Interna. Enfermedades infecciosas* (17^a edició). Madrid: Mc Graw Hill.
- Firdu, N., Enquesselassie, F., & Jerene, D. (2017). HIV-infected adolescents have low adherence to antiretroviral therapy: a cross-sectional study in Addis Ababa, Ethiopia. *The Pan African Medical Journal*, *2*, 27–80. <https://doi.org/doi:10.11604/pamj.2017.27.80.8544>
- Fortún, J., Martín-Dávila, P., Rodríguez, J.M., Navas, E., & Moreno, S. (2010). Infección por *Mycobacterium tuberculosis*. *Medicine*, *10*(56), 3808–19.
- Foz, M., & González, F. (2010). *Malalties emergents*. Barcelona: Publicacions de la Presidència; 32.
- Fresard, I., Bridevaux, P.-O., Rochat, T., & Janssens, J.-P. (2011). Adverse effects and adherence to treatment of rifampicin 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. *Swiss Medical Weekly*, *141*, w13240. <https://doi.org/10.4414/smw.2011.13240>

- Gaensbauer, J., Aiona, K., Haas, M., Reves, R., Young, J., & Belknap, R. (2017). Better Completion of Pediatric Latent Tuberculosis Treatment Using 4 Months of Rifampin in a Us-based Tuberculosis Clinic. *The Pediatric Infectious Disease Journal, Ahead of P.* <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001721>
- García, J., Barrio, J., Águila, E., & Rodríguez, M. (2010). Indicación e interpretación del Mantoux. *Medicine, 10*(56), 3853–5.
- Garfein, R. S., Collins, K., Muñoz, F., Moser, K., Cerecer-Callu, P., Raab, F., ... Patrick, K. (2015). Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: A binational pilot study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 19*(9). <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0923>
- Garfield, S., Clifford, S., Eliasson, L., Barber, N., & Willson, A. (2011). Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology, 11*, 149. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-149>
- Getahun, H., Matteelli, A., Abubakar, I., Abdel Aziz, M., Baddeley, A., Barreira, D., ... Raviglione, M. (2015). Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *European Respiratory Journal.* <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
- Gler, M., Skripconoka, V., Sanchez-Garavito, E., Xiao, H., Cabrera-Rivero, J., Vargas-Vasquez, D., ... Wells, C. (2012). Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine, 366*(23), 2151–2160. Retrieved from <http://www.nejm.org.sire.ub.edu/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1112433>
- González-Bueno, J., Vega-Coca, M. D., Rodríguez-Pérez, A., Toscano-Guzmán, M. D., Pérez-Guerrero, C., & Santos-Ramos, B. (2016). [Interventions for improving adherence to treatment in patients with multiple pathologies: overview of systematic reviews]. *Atencion Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia Y Comunitaria, 48*(2), 121–30. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.02.012>
- Graham, S. M. (2011). Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatric Respiratory Reviews, 12*(1), 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.09.005>

- Graham, S. M., Bell, D. J., Nyirongo, S., Hartkoorn, R., Ward, S. A., & Molyneux, E. M. (2006). Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with tuberculosis and impact of age, nutritional status, and human immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(2), 407–13. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.2.407-413.2006>
- Griffith, D. E., & Kerr, C. M. (1996). Tuberculosis: disease of the past, disease of the present. *Journal of Perianesthesia Nursing: Official Journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses / American Society of PeriAnesthesia Nurses*, 11(4), 240–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8964016>
- Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). (2006). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños [Consensus document on treatment of tuberculosis exposure and latent tuberculosis infection in children]. *Anales de Pediatría*, 64(1), 59–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16539918>
- Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). (2007). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños [Consensus document for the treatment of pulmonar tuberculosis in children]. *Anales de Pediatría*, 66(6), 597–602. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17583622>
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). (2005). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *Anales de Pediatría*, 64(1), 59–65.
- Gui, X., & Xiao, H. (2014). Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 7(10), 3126–3135. Retrieved from www.ijcem.com
- Guix-Comellas, E.-M., Rozas, L., Velasco-Arnaiz, E., Morín-Fraile, V., Force-Sanmartín, E., & Noguera-Julian, A. (2017). Adherence to Antituberculosis Drugs in Children and Adolescents in a Low-Endemic Setting. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(6), 616–618. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001508>

- Haynes, R. B., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, H. P., & Yao, X. (2008). Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub3>
- Haynes, R. B., McDonald, H. P., & Garg, A. (2002). Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*, 288(22), 2880–2883. <https://doi.org/10.1001/jama.288.22.2880>
- Hertting, O., & Shingadia, D. (2014). Childhood TB: When to think of it and what to do when you do. *Journal of Infection*, 68, S151–S154. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.025>
- Heuvelings, C. C., de Vries, S. G., Greve, P. F., Visser, B. J., B elard, S., Janssen, S., ... Grobusch, M. P. (2017). 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. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30532-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30532-1)
- Hirsch-Moverman, Y., Daftary, A., Franks, J., Colson, P. W., & Colson, P. W. (2008). Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 12(11), 1235–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926033>
- Hirsch-Moverman, Y., Shrestha-Kuwahara, R., Bethel, J., Blumberg, H. M., Venkatappa, T. K., Horsburgh, C. R., & Colson, P. W. (2015). Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(1), 31–38. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0373>
- Hovell, M., Blumberg, E., Gil-Trejo, L., Vera, A., Kelley, N., Sipan, C., ... Moser, K. (2003). Predictors of adherence to treatment for latent tuberculosis infection in high-risk Latino adolescents: a behavioral epidemiological analysis. *Social Science & Medicine*, 56(8), 1789–1796. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(02\)00176-4](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(02)00176-4)
- Kaur, B. (2013). Pediatric tuberculosis. *Indian Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s13312-013-0201-2>

- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England Journal of Medicine*, *349*(12), 1157–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>
- Kimberlin, C. L., & Winterstein, A. G. (2008). Validity and reliability of measurement instruments used in research. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, *65*(23), 2276–84. <https://doi.org/10.2146/ajhp070364>
- Kimbrough, W., Saliba, V., Dahab, M., Haskew, C., & Checchi, F. (2012). The burden of tuberculosis in crisis-affected populations: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, *12*(12), 950–965. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70225-6)
- Kipp, A. M., Pungrassami, P., Stewart, P. W., Chongsuvivatwong, V., Strauss, R. P., & Van Rie, A. (2011). Study of tuberculosis and AIDS stigma as barriers to tuberculosis treatment adherence using validated stigma scales. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *15*(11), 1540–1545. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0273>
- Klinkenberg, E., Manissero, D., Semenza, J. C., & Verver, S. (2009). Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *The European Respiratory Journal*, *34*(5), 1180–9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00038009>
- Kominski, G., Varon, S., Morisky, D., Malotte, K., Ebin, V., Coly, A., & Chiao, C. (2007). Costs and Cost-Effectiveness of Adolescent Compliance with Treatment for Latent Tuberculosis Infection: Results from a Randomized Trial. *Journal of Adolescent Health*, *40*(1), 61–68. <https://doi.org/1016/j.jadohealth.2006.08.012>
- Kruijshaar, M. E., Abubakar, I., Stagg, H. R., Pedrazzoli, D., Lipman, M., & Kruijshaar, M. E. (2013). Migration and tuberculosis in the UK: targeting screening for latent infection to those at greatest risk of disease. *Thorax*, *68*(1), 1172–1174. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203254>

- Kruijshaar, M. E., Watson, J. M., Drobniewski, F., Anderson, C., Brown, T. J., Magee, J. G., ... Abubakar, I. (2008). Increasing antituberculosis drug resistance in the United Kingdom: analysis of National Surveillance Data. *British Medical Journal*, *336*(7655), 1231–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.39546.573067.25>
- Laínez, S., Martínez, M. B., Costa, A., & Rodríguez, M. (2010). Indicaciones de profilaxis y quimioprofilaxis de la tuberculosis. *Medicine*, *10*(56), 3865–9.
- Lardizabal, A. A., & Reichman, L. B. (2017). Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Microbiology Spectrum*, *5*(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0019-2016>
- Lawn, S. D., & Zumla, A. I. (2011). Tuberculosis. *The Lancet*, *378*(9785), 57–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62173-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3)
- Leng, J. C. F., Changrani, J., & Gany, F. M. (2011). Language discordance and testing for latent tuberculosis infection among recent Asian and Latino immigrants. *Journal of Community Health*, *36*(2), 228–30. <https://doi.org/10.1007/s10900-010-9301-2>
- Lew, W., Pai, M., Oxlade, O., Martin, D., & Menzies, D. (2008). Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, *149*(2), 123–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626051>
- Lienhardt, C., Nahid, P., Rich, M., Bansbach, C., Kendall, E., Churchyard, G., ... Raviglione, M. (2017). Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: a WHO document. *The European Respiratory Journal*, *49*(1602352). Retrieved from <http://erj.ersjournals.com.sire.ub.edu/content/erj/49/1/1602352.full.pdf>
- Lienhardt, C., Raviglione, M., Spigelman, M., Hafner, R., Jaramillo, E., Hoelscher, M., ... Gheuens, J. (2012). New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Needs, Challenges, Promise, and Prospects for the Future. *Journal of Infectious Diseases*, *205*(suppl 2), S241–S249. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis034>

- Liu, Q., Abba, K., Alejandria, M. M., Sinclair, D., Balanag, V. M., & Lansang, M. A. D. (2014). Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD006594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006594.pub3>
- Lobue, P., & Menzies, D. (2010). Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*, 15(4), 603–22. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01751.x>
- Lönnroth, K., Migliori, G. B., Abubakar, I., D'Ambrosio, L., de Vries, G., Diel, R., ... et al. (2015). Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *The European Respiratory Journal*, 45, 928–952. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
- Lönnroth, K., & Raviglione, M. (2008). Global Epidemiology of Tuberculosis: Prospects for Control. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 29(5), 481–491. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085700>
- Lutge, E., Wiysonge, C., Knight, S., Sinclair, D., & Volmink, J. (2015). Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (Issue 9), CD007952. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007952.pub3>.
- M'imunya, J. M., Kredo, T., & Volmink, J. (2012). Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD006591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006591.pub2>
- Macip, S. (2010). *Les grans epidèmies modernes* (1^a edició). Barcelona: La Campana Ed.
- Maitre, T., Aubry, A., Jarlier, V., Robert, J., Veziris, N., Bernard, C., ... Raskine, L. (2017). Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 47(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.07.006>
- Mancuso, J. D., Diffenderfer, J. M., Ghassemieh, B. J., Horne, D. J., & Kao, T.-C. (2016). The Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(4), 501–509. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1683OC>

- Mandell, G., Bennett, J., & Dolin, R. (2012). *Enfermedades infecciosas* (7ª edición). Barcelona: Elsevier Churchill Livingstone.
- Maradona, J. A. (2010). *Historia de las enfermedades infecciosas*. Oviedo: Edicions Universidad de Oviedo.
- Marcos, F., Blanco, A., Yzusqui, M., Vizuete, A., & Magallanes, J. (2014). Tuberculosis. *Medicine*, *11*(52), 3054–62.
- Martínez Alfaro, E., Mateos Rodríguez, F., Blanch Sancho, J. J., Salinas Botrán, A., & García Sánchez, M. (2010). Tuberculosis extrapulmonar . Formas clínicas. *Medicine*, *10*(56), 3820–9.
- Mazana, J. (2009). La tuberculosis y sus epónimos. Charles Mantoux (1877-1947). *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, *11*, 27–33. Retrieved from http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v11n1/04_especial_2.pdf
- McClintock, A. H., Eastment, M., McKinney, C. M., Pitney, C. L., Narita, M., Park, D. R., ... Molnar, A. (2017). Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infectious Diseases*, *17*(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2245-8>
- Medina, J., Calero, C., Álvarez, F., & Romero, A. (2010). Tuberculosis pulmonar. *Medicine*, *10*(67), 4587–96.
- Mehta, P., Raj, A., Singh, N., & Khuller, G. (2012). Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, *66*, 20–36. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00987.x>
- Meissner, P., Musoke, P., Okwera, A., Bunn, J., & Coulter, J. (2002). The value of urine testing for verifying adherence to anti-tuberculosis chemotherapy in children and adults in Uganda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *6*(10), 903–908.

- Mellado, M. J., Baquero-Artigao, F., & Moreno-Perez, D. (2009). Documento de consenso de la sociedad española de infectología pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos [Recommendations of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases (SEIP) on the management of drug-resistant tuberculosis]. *Anales de Pediatría*, 71(5), 447–58. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.07.036>
- Mims, C., Nash, A., & Stephen, J. (2008). *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease* (5ª edición). London: Elsevier Academic Press.
- Minodier, P., Lamarre, V., Carle, M.-E., Blais, D., Ovetchkine, P., & Tapiero, B. (2010). Evaluation of a school-based program for diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in immigrant children. *Journal of Infection and Public Health*, 3(2), 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2010.02.001>
- Mishra, P., Hansen, E. H., Sabroe, S., & Kafle, K. K. (2005). Socio-economic status and adherence to tuberculosis treatment: a case-control study in a district of Nepal. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 9(10), 1134–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229225>
- Mistry, N., Keenanasseril, A., Wilczynski, N. L., Nieuwlaat, R., Ravall, M., & Haynes, R. B. (2015). Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocu047>
- Mkopi, A., Range, N., Lwilla, F., Egwaga, S., Schulze, A., Geubbels, E., & Van Leth, F. (2014). Validation of indirect tuberculosis treatment adherence measures in a resource-constrained setting. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(7). <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0675>
- Moreno-Pérez, D., Andrés-Martín, A., Altet-Gómez, N., Baquero-Artigao, F., Escribano-Montaner, A., Gómez-Pastrana, D., ... Ruiz-Serrano, M. (2010). Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *Anales de Pediatría*, 72(4), 283.e1-283.e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.01.002>

- Morisky, D., Ebin, V. J., Malotte, C. K., Coly, A., & Kominski, G. (2003). Assessment of tuberculosis treatment completion in an ethnically diverse population using two data sources. Implications for treatment interventions. *Evaluation & the Health Professions*, 26(1), 43–58. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629921>
- Morisky, D., Malotte, C., Choi, P., Davidson, P., Rigler, S., Sugland, B., & Langer, M. (1990). A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Education Quarterly*, 17(3), 253–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2228629>
- Morisky, D., Malotte, C., Ebin, V., Davidson, P., Cabrera, D., Trout, P., & Coly, A. (2001). Behavioral interventions for the control of tuberculosis among adolescents. *Public Health Reports*, 116(6), 568–74. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1497389&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Mukherjee, A., Velpandian, T., Singla, M., Kanhiya, K., Kabra, S. K., & Lodha, R. (2015). Pharmacokinetics of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol in Indian children. *BMC Infectious Diseases*, 15, 126. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0862-7>
- Mulder, C., Klinkenberg, E., & Manissero, D. (2009). Effectiveness of tuberculosis contact tracing among migrants and the foreign-born population. *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(11). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317977>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. (clinical guideline 117). *Clinical Guideline 117 NICE*. Retrieved from <http://guidance.nice.org.uk/CG117>
- Newton, S. M., Brent, A. J., Anderson, S., Whittaker, E., & Kampmann, B. (2008). Paediatric tuberculosis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 8(8), 498–510. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70182-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70182-8)

- Oren, E., Bell, M. L., Garcia, F., Perez-Velez, C., & Gerald, L. B. (2017). Promoting adherence to treatment for latent TB infection through mobile phone text messaging: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot and Feasibility Studies*, 3, 15. <https://doi.org/10.1186/s40814-017-0128-9>
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 353(5), 487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Palanduz, A., Gultekin, D., & Kayaalp, N. (2003). Follow-Up of Compliance With Tuberculosis Treatment in Children: Monitoring by Urine Tests. *Pediatric Pulmonology*, 31(1), 55–57. <https://doi.org/10.1002/ppul.10314>
- Pang, J., Teeter, L. D., Katz, D. J., Davidow, A. L., Miranda, W., Wall, K., ... Graviss, E. A. (2014). Epidemiology of tuberculosis in young children in the United States. *Pediatrics*, 133(3), e494-504. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2570>
- Parsyan, A. E., Saukkonen, J., Barry, M. A., Sharnprapai, S., & Horsburgh, C. R. (2007). Predictors of failure to complete treatment for latent tuberculosis infection. *The Journal of Infection*, 54(3), 262–6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.04.010>
- Piñeiro, R., Santiago, B., Fernández, C., Baquero, F., Noguera, A., Mellado, M., & Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica. (2016). El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred. *Anales de Pediatría*, 85(1), 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.027>
- Piñeiro, R., Santiago, B., Rodríguez, B., Baquero-Artigaoa, F., Fernández-Llamazares, C., López-Ramos, G., ... en representació de la Red Española de Estudio de. (2016). Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *Anales de Pediatría*, 85(6), 323.e1---323.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.012>
- Pontali, E., Matteelli, A., & Migliori, G. (2013). Drug-resistant tuberculosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 19(3), 266–272. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f1bf3>

- Pontali, E., Sotgiu, G., D'Ambrosio, L., Centis, R., & Migliori, G. (2016). Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *The European Respiratory Journal*, *47*, 394–402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01891-2015>
- Powell, D. A., Perkins, L., Wang, S.-H., Hunt, G., & Ryan-Wenger, N. (2008). Completion of therapy for latent tuberculosis in children of different nationalities. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *27*(3), 272–4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181609a0a>
- Prados-Rosales, R., Carreño, L., Chenh, T., Blanc, C., Weinrick, B., Malek, A., ... Casadevall, A. (2017). Enhanced control of Mycobacterium tuberculosis extrapulmonary dissemination in mice by an arabinomannan-protein conjugate vaccine. *PLOS Pathogens*, *13*(3), e1006250. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006250>
- Pym, A., Diacon, A., Tang, S., & Al, E. (2016). Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*, *47*, 564–574.
- Ramachandran, G., Hemanth Kumar, A. K., & Swaminathan, S. (2011). Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children. *Indian Journal of Pediatrics*, *78*(4), 435–442. <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0304-x>
- Rao, M., Cadieux, N., Fitzpatrick, M., Reed, S., Arsenian, S., Valentini, D., ... Maeurer, M. (2017). Mycobacterium tuberculosis proteins involved in cell wall lipid biosynthesis improve BCG vaccine efficacy in a murine TB model. *International Journal of Infectious Diseases*, *56*, 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.024>
- Rao, V., Bhat, J., Yadav, R., Muniyandi, M., Bhoneley, M. K., & Wares, D. F. (2017). Smoking and alcohol consumption: Risk factors for pulmonary tuberculosis among the tribal community in central India. *Indian Journal of Tuberculosis*, *64*(1), 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.11.009>
- Ratnappuli, A., Collinson, S., Gaspar-García, E., Richardson, L., Bernard, J., & Macallan, D. (2015). Pott's disease in twenty-first century London: spinal tuberculosis as a continuing cause of morbidity and mortality. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *19*(9), 1125–1126. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0091>

- Raviglione, M., & Sulis, G. (2016). Tuberculosis 2015: burden, challenges and strategy for control and elimination. *Infectious Disease Reports*, 8, 6570–33. <https://doi.org/10.4081/idr.2016.6570>
- Reeves, A., Basu, S., McKee, M., Stuckler, D., Sandgren, A., & Semenza, J. (2014). Social protection and tuberculosis control in 21 European countries, 1995–2012: a cross-national statistical modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(11), 1105–1112. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70927-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70927-2)
- Reid, A., Grant, A. D., White, R. G., Dye, C., Vynnycky, E., Fielding, K., ... Pillay, Y. (2015). Accelerating progress towards tuberculosis elimination: the need for combination treatment and prevention. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(1), 5–9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0078>
- Ríos, M., & Monleón-Getino, T. (2009). A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006). *European Journal of Epidemiology*, 24(7), 381–7. <https://doi.org/10.1007/s10654-009-9347-6>
- Rocha, C., Montoya, R., Zevallos, K., Curatola, A., Ynga, W., Franco, J., ... Evans, C. A. (2011). The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. *International Journal of Tubercle and Lung Diseases*, 15(Suppl 2), S50–S57. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0447>
- Rodés, A., Espinilla, M., & García, M. (2016). Informe anual 2015. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya. *Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.*, 1–87. Retrieved from http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut_responsiu/salutAZ/T/tuberculosis/documents_prof/arxius/informe_anual_tuberculosis_2015.pdf
- Rodríguez-Chamorro, M. A., García-Jiménez, E., Amariles, P., Rodríguez-Chamorro, A., & Faus, M. J. (2008). Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atencion Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia Y Comunitaria*, 40(8), 413–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755102>

- Salleras, L., Alcaide, J., Altet, M. N., Canela, J., Navas, E., Suñe, M. R., & Serra, L. (1993). Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. *Tubercle and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 74(1), 28–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8495017>
- Santiago-García, B., Blázquez-Gamero, D., Baquero-Artigao, F., Ruíz-Contreras, J., Bellón, J. M., Muñoz-Fernández, M. A., & Mellado-Peña, M. J. (2016). Pediatric Extrapulmonary Tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(11), 1175–1181. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001270>
- Sanz, B., Blasco, T., & Galindo, S. (2009). Abandono del tratamiento antituberculoso en la población inmigrante: la movilidad y la falta de apoyo familiar [Antituberculosis treatment default among the immigrant population: mobility and lack of family support]. *Gaceta Sanitaria*, 23 Suppl 1, 80–5. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2009.07.003>
- Saunders, M. J., & Evans, C. A. (2016). Fighting poverty to prevent tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(4), 395–396. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00434-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00434-X)
- Sharma, S. K., Sharma, A., Kadiravan, T., & Tharyan, P. (2014). Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 9(1), 169–294. <https://doi.org/10.1002/ebch.1962>
- Shi, L., Liu, J., Koleva, Y., Fonseca, V., Kalsekar, A., & Pawaskar, M. (2010). Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *PharmacoEconomics*, 28(12), 1097–107. <https://doi.org/10.2165/11537400-000000000-00000>
- Shingadia, D. (2012). The diagnosis of tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(3), 302–305. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318249f26d>
- Shingadia, D., & Novelli, V. (2008). The tuberculin skin test: a hundred, not out? *Archives of Disease in Childhood*, 93(3), 189–90. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.129585>

- Sirgel, F. A., Maritz, J. S., Venter, A., Langdon, G., Smith, P. J., & Donald, P. R. (2006). Monitoring the ingestion of anti-tuberculosis drugs by simple non-invasive methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 307(2), 182–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.09.033>
- Siroka, A., Ponce, N. A., & Lönnroth, K. (2016). Association between spending on social protection and tuberculosis burden: a global analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(4), 473–479. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00401-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00401-6)
- Smith, C. M., Trienekens, S. C. M., Anderson, C., Lalor, M. K., Brown, T., Story, A., ... Maguire, H. (2017). Twenty years and counting: epidemiology of an outbreak of isoniazid-resistant tuberculosis in England and Wales, 1995 to 2014. *Eurosurveillance*, 22(8), 30467. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30467>
- Spicer, J. (2009). *Microbiología clínica y enfermedades infecciosas* (2ª edición). Barcelona: Elsevier Churchill Livingstone.
- Stagg, H. R., Hatherell, H.-A., Lipman, M. C., Harris, R. J., Abubakar, I., Tsuchiya, N., ... Abubakar, I. (2016). Treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: highlighting a research gap. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 20(7), 866–9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0034>
- Steiner, J. F., & Earnest, M. A. (2000). The language of medication-taking. *Annals of Internal Medicine*, 132(11), 926–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836931>
- Suthar, A. B., Zachariah, R., & Harries, A. D. (2016). Ending tuberculosis by 2030: can we do it? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(9), 1148–1154. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0142>
- Svarstad, B. L., Chewning, B. A., Sleath, B. L., & Claesson, C. (1999). The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Education and Counseling*, 37(2), 113–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528539>

- Swaminathan, S., & Rekha, B. (2010). Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clinical Infectious Diseases*, 50(s3), S184–S194. <https://doi.org/10.1086/651490>
- Thee, S., Seddon, J. A., Donald, P. R., Seifart, H. I., Werely, C. J., Hesselning, A. C., ... Schaaf, H. S. (2011). Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5560–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.05429-11>
- Vidal-López, M. L., Aparicio, M., Martín, Y., Rodríguez, C., García de Miguel, M. J., & García, J. (1992). Chemoprophylaxis of tuberculosis: compliance to treatment in the pediatric population. *Anales Españoles de Pediatría*, 36(3), 189–192.
- White, M. C., Tulskey, J. P., Goldenson, J., Portillo, C. J., Kawamura, M., & Menendez, E. (2002). Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Archives of Internal Medicine*, 162(9), 1044–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996616>
- Whitfield, R., & Cope, G. F. (2004). Point-of-care test to monitor adherence to anti-tuberculous treatment. *Annals of Clinical Biochemistry*, 41(Pt 5), 411–3. <https://doi.org/10.1258/0004563041731637>
- Wingfield, T., Boccia, D., Tovar, M., Gavino, A., Zevallos, K., Montoya, R., ... Ruger, J. P. (2014). Defining Catastrophic Costs and Comparing Their Importance for Adverse Tuberculosis Outcome with Multi-Drug Resistance: A Prospective Cohort Study, Peru. *PLoS Med*, 11(7), e1001675. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001675>
- Winston, C. A., & Menzies, H. J. (2012). Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008–2010. *Pediatrics*, 130(6), e1425–32. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1057>

- World Health Organization. (2009). Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children. *WHO Library Cataloguing*. Retrieved from www.who.int/entity/tb/challenges/interim_paediatric%0A_fdc_dosing_instructions_sept09.pdf.
- World Health Organization. (2013). The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. *WHO Library Cataloguing*.
- World Health Organization. (2014a). Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children, 2nd edition. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1
- World Health Organization. (2014b). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. *WHO Library Cataloguing*.
- World Health Organization. (2015). Global Tuberculosis report 2015. *WHO Library*, (1).
- World Health Organization. (2016). Global Tuberculosis Report 2016. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, 1–142.
- Yuan, X., Teng, X., Jing, Y., Ma, J., Tian, M., Yu, Q., ... Fan, X. (2015). A live attenuated BCG vaccine overexpressing multistage antigens Ag85B and HspX provides superior protection against Mycobacterium tuberculosis infection. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(24), 10587–10595. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6962-x>
- Zenner, D., Southern, J., van Hest, R., DeVries, G., Stagg, H. R., Antoine, D., & Abubakar, I. (2013). Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 17(5), 573–82. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0920>
- Zumla, A., Chakaya, J., Centis, R., D'Ambrosio, L., Mwaba, P., Bates, M., ... Migliori, G. B. (2015). Tuberculosis treatment and management—an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(3), 220–234. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)

Zumla, A. I., Gillespie, S. H., Hoelscher, M., Philips, P. P. J., Cole, S. T., Abubakar, I., ... Nunn, A. J. (2014). New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: Needs, advances, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70328-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70328-1)

Zumla, A., Raviglione, M., Hafner, R., & von Reyn, C. F. (2013). Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 368(8), 745–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1200894>

8. ANNEXES

8. ANNEXES

8.1. TRIPTIC D'EXEMPLE (VERSIO ANGLESA)



What is TUBERCULOSIS?

TUBERCULOSIS is an infection produced by bacteria that is transmitted through the air, when we cough, sneeze, spit, etc.

Children are not usually contagious.

When a child has had CONTACT with a patient with TUBERCULOSIS, they should be examined to check for infection.

How is TUBERCULOSIS diagnosed?

The tuberculin test on the arm is used to diagnose TUBERCULOSIS INFECTION. The bacteria is "latent".

If the TUBERCULOSIS INFECTION is accompanied by symptoms (cough, fever, fatigue, weight loss, etc.) or radiological findings, we are dealing with TUBERCULOSIS DISEASE. The bacteria has "awoken".

TUBERCULOSIS DISEASE is more frequent and more serious in children.

TUBERCULOSIS INFECTION and DISEASE are treated with antibiotics. It is a long treatment, but it must be taken all the time, even if you feel well.

In very young children, often, a mere TUBERCULOSIS CONTACT justifies the need for preventive antibiotic treatment (primary chemoprophylaxis).

When and how should anti-TUBERCULOSIS medication be taken?

Anti-TUBERCULOSIS medication is taken every morning, before eating. It is absorbed better on an empty stomach. After 20-25 minutes you can have breakfast as normal.

In younger children, anti-TUBERCULOSIS medication can be crushed and mixed with water.

Does anti-TUBERCULOSIS medication have adverse effects?

Anti-TUBERCULOSIS medication does not usually cause children any discomfort.

On rare occasions, anti-TUBERCULOSIS medication may cause liver inflammation. If your child presents repeat vomiting, stomach ache, fever, general discomfort, weight loss or yellowish eyes, contact your paediatrician or the Tuberculosis Reference Unit.

One of the anti-TUBERCULOSIS medications (rifampicin) turns urine orange, but there is no cause for concern.

Other adverse effects are exceptional, although if in doubt you should always contact your paediatrician or the Tuberculosis Reference Unit.

Is it important to take anti-TUBERCULOSIS medication properly?

Anti-TUBERCULOSIS medication should be taken every day and in accordance with your doctor's instructions.

In TUBERCULOSIS INFECTION, antibiotic treatment prevents the DISEASE from developing.

In TUBERCULOSIS DISEASE, antibiotic treatment cures the DISEASE.

Is medical follow-up of TUBERCULOSIS important?

At hospital visits, we will check that the evolution of the TUBERCULOSIS is satisfactory, that there are no adverse drug reactions and we will answer any queries you may have.

If you are unable to attend an appointment someday, do not worry: just let us know and we will reschedule your appointment.

What about during anti-TUBERCULOSIS treatment?

During anti-TUBERCULOSIS treatment, the child should lead a normal life: go to school, play sports, etc.

8.2. REGISTRE DE L'ESTUDI

S'adjunta informe del registre de l'estudi a ClinicalTrials.gov PRS, Protocol Registration and Results System.

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**
Last Update: 07/25/2017 07:47

ClinicalTrials.gov ID: NCT03230409

Study Identification

Unique Protocol ID: PIC-68-13

Brief Title: Impact of Nursing Interventions on Adherence to Treatment With Anti-tuberculosis Drugs in Children and Adolescents

Official Title: Impact of Nursing Interventions on Adherence to Treatment With Anti-tuberculosis Drugs in Children and Adolescents

Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: July 2017

Overall Status: Completed

Study Start: January 1, 2014 []

Primary Completion: September 30, 2016 [Actual]

Study Completion: January 15, 2017 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Hospital Sant Joan de Deu

Responsible Party: Sponsor

Collaborators: Official Barcelona Nurses Association (COIB)

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No

U.S. FDA-regulated Device: No

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: CEIC PIC-68-13

Board Name: Comit  Etic d'Investigaci  Cl nica

Board Affiliation: Fundaci  Sant Joan de D u

Phone: +34 93 600 97 51

Email: info@fsjd.org

Address:

Edifici Docent Sant Joan de D u
C/ Santa Rosa, 37-59, 3th floor
08950 Esplugues de Llobregat

Data Monitoring: Yes
FDA Regulated Intervention: No

Study Description

Brief Summary: This study evaluates the efficacy of nursing interventions on adherence to antituberculosis medication in a paediatric cohort (aged 0-18 years) and identifies the risk factors for non-compliance.

There are two phases in the study; Phase 1: retrospective descriptive analysis in children and young people receiving antituberculosis treatment (non-intervention group); and Phase 2: quasi-experimental, longitudinal, prospective study (intervention group). The results of the two phases will be compared.

Detailed Description: The study was carried out in the outpatient tuberculosis (TB) Unit of a tertiary-care pediatric center in Catalonia (Northeast Spain), which is a referral center for pediatric TB (Hospital Sant Joan de Déu) in the Southern Barcelona Health Care Region (Regió Sanitària Barcelona Sud) (1,346,000 inhabitants, 16.5% of whom are under 18 years of age). The TB incidence rate in Catalonia has decreased from 21.6 per 100,000 population in 2004 to 14.4 in 2015 (7.3 cases per 100,000 population of pediatric age)(Rodés, Espinilla, & García, 2016).

In both phases, all children and adolescents (aged <18 years) starting anti-tuberculosis (anti-TB) treatment due to close contact with a TB patient (primary chemoprophylaxis), Latent Tuberculosis Infection (LTBI) or TB disease were eligible to participate in the study. Directly Observed Treatment (DOT) is not routinely available in Spain, and its use is restricted to individual cases, as per physician decision.

The number of children and adolescents required to participate in the study was calculated using a unilateral chi-square proportion comparison test for independent samples, with a level of significance of 5% and a power of 80%, a 2/1 ratio in Phase 1/Phase 2 group sizes and assuming a significant increase of 15% in the adherence rate after the nurse-led interventions (60% in Phase 1 and 75% in Phase 2). Thus, it was calculated that 182 and 91 children and adolescents would be needed in the Phase 1 and Phase 2 groups, respectively.

Procedure and interventions:

As per national guidelines, primary chemoprophylaxis after TB contact consists of isoniazid in monotherapy until TB infection screening is repeated 10-12 weeks later. Treatment of LTBI includes either 3 months of isoniazid and rifampicin or 6-9 months of isoniazid in monotherapy, and treatment of TB disease consists of a 2-month induction phase with 4 drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol), followed by isoniazid and rifampicin for a minimum of 4 months.

Routine outpatient follow-up visits were scheduled as follows: (a) in patients receiving primary chemoprophylaxis or LTBI treatment: baseline visit, and 2 weeks and 3 months later (end of treatment in most cases); (b) in patients treated for TB disease: baseline visit, 2 weeks later and on a monthly basis thereafter.

Four nurse-led interventions were implemented after Phase 1: 2 educational interventions (leaflet in mother tongue and a follow-up open telephone call) and 2 monitoring interventions (the Eidus-Hamilton test and a written questionnaire about adherence to anti-TB treatment), which were exclusively carried out by 2 study nurses.

Whenever the Eidus-Hamilton test or the written questionnaire were consistent with sub-optimal adherence, immediate feedback was given to the parents and

the patient the study nurse underlined the importance of adherence, assessed any potential hindrances and answered any questions. A follow-up visit or telephone call was scheduled 7-10 days later.

The level of adherence to anti-TB treatment was identified retrospectively in Phase 1 of the study, as the risk factors associated with adherence in our cohort. Once Phase 2 was completed, the results were compared with those of Phase 1 and the success of the new nurse-led interventions assessed.

Final results will be used to design the definitive Nurse-led Follow-up Programme that will be implemented in the TB Unit.

Conditions

Conditions: Tuberculosis

Keywords: Tuberculosis, Latent Tuberculosis Infection, Adherence, Nursing, Pediatrics, Public Health.

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Treatment

Study Phase: N/A

Interventional Study Model: Factorial Assignment

Number of Arms: 2

Masking: Participant

Allocation: Non-Randomized

Enrollment: 359 [Actual]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
<p>No Intervention: Phase 1, Retrospective</p> <p>Routine outpatient follow-up visits were scheduled as follows: (a) in patients receiving primary chemoprophylaxis or Latent Tuberculosis Infection (LTBI) treatment: baseline visit, and 2 weeks and 3 months later (end of treatment in most cases); (b) in patients treated for Tuberculosis disease: baseline visit, 2 weeks later and on a monthly basis thereafter.</p>	
<p>Experimental: Phase 2, Prospective</p> <p>Four nurse-led interventions were implemented after Phase 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention 1: at baseline visit, the parents or carers of the children, were given a leaflet in the mother tongue. This leaflet was available in 10 different languages: Spanish and Catalan (the two official languages of the country), English, French, German, Russian, Romanian, Chinese, Urdu and Arabic. Intervention 2: a follow-up open telephone call was made 7-10 days after the baseline visit 	<p>Behavioral: Leaflet written in the patient's/family mother tongue</p> <p>At baseline visit, the parents or carers of the children and/or the young patients themselves (in the case of adolescents >12 years of age), were given a leaflet including questions and answers about the most common doubts that people have about anti-TB treatment (what to do if you forget a dose, if you vomit, if you have stomach ache, etc.). The study nurse read and reviewed the leaflet with the family. This leaflet was available in 10 different languages: Spanish and Catalan (the two official languages of</p>

Arms	Assigned Interventions
<p>and whenever the patient failed to attend the scheduled visits.</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention 3: the Eidus-Hamilton test was performed twice, 2 weeks after the baseline visit and at the end of treatment. To prevent patients from only taking their medication occasionally, directly before their visits, they were not informed of the purpose of the urine test. Intervention 4: a written questionnaire about adherence to anti-TB treatment on all the follow-up visits. 	<p>the country), English, French, German, Russian, Romanian, Chinese, Urdu and Arabic.</p> <p>Behavioral: A follow-up telephone call A follow-up open telephone call was made 7-10 days after the baseline visit and whenever the patient failed to attend the scheduled visits. The parents and/or patient were informed about this. This call was made to reinforce the information, answer any questions that may have arisen and insist on the importance of proper follow-up.</p> <p>Biological/Vaccine: Eidus-Hamilton Test E-H test was performed twice, 2 weeks after the baseline visit and at the end of treatment. To prevent patients from only taking their medication occasionally, directly before their visits, they were not informed of the purpose of the urine test. This test is a rapid, simple point-of-care method to detect urinary acetyl-isoniazid, the main metabolite of isoniazid, up to 12-24 hours following isoniazid administration and is used as a surrogate marker of treatment adherence. The test consists of placing 4 drops of a 10%potassium cyanide solution and 9 drops of a 10%chloramine solution in a test tube containing 4 drops of patient urine. The result is considered positive if a deep red color develops after 1 minute. If a pink color slowly appears,this indicates that there are only traces of the metabolite. If there is no change in color, the result is considered negative and suggests no recent isoniazid intake. The sensitivity and specificity of this test have been reported to be over 99%</p> <p>Behavioral: A written questionnaire The parents or carers of the children and/or the young patients themselves were asked to complete a written questionnaire about adherence to anti-TB treatment on all the follow-up visits, which was partially adapted from two validated questionnaires on adherence to chronic therapies (SMAQ compliance test, Svarstad et al., 1999; and Hermes test, Rodríguez-Chamorro et al., 2008).</p>

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Adherence to treatment

Non-adherence was defined as the presence of any of the following situations:

- At the follow-up visits, it was calculated and/or the children or relatives stated that they had failed to take >20% of the previously prescribed anti-TB treatment.
- The child failed to attend two or more of the scheduled visits without justification.
- DOT was indicated for any reason.
- The child or relatives intentionally stopped the previously prescribed anti-TB treatment.
- The Eidus-Hamilton urine test was negative on one or more follow-up visits.
- The written questionnaire showed that compliance was below 80% of the prescribed anti-TB treatment.

[Time Frame: Through the study completion, an average of 3 months for those patients starting anti-TB treatment due to close contact with a TB patient (primary chemoprophylaxis) or LTBI and 6-9 months for those with TB disease.]

Secondary Outcome Measure:

2. Risk Factors

To identify epidemiological, clinical or social markers that make it possible to predict good or poor adherence to anti-TB treatment in children and young people.

[Time Frame: Through the study completion, an average of 3 months for those patients starting anti-TB treatment due to close contact with a TB patient (primary chemoprophylaxis) or LTBI and 6-9 months for those with TB disease.]

Eligibility

Minimum Age:

Maximum Age: 18 Years

Sex: All

Gender Based:

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- In both phases, all children and adolescents (aged <18 years) starting anti-TB treatment due to close contact with a TB patient (primary chemoprophylaxis), Latent Tuberculosis Infectious (LTBI) or Tuberculosis (TB) disease were eligible to participate in the study.

Exclusion Criteria:

- Referral from another center after anti-TB treatment had already begun
- Patients with other chronic diseases requiring hospital follow-up and/or other chronic therapies
- Known poor previous adherence to anti-TB treatment (if treatment was repeated or restarted)
- A significant language barrier that prevented the child or his/her relatives from properly understanding the nature of the study.

Contacts/Locations

Central Contact Person: Eva Maria Guix-Comellas, Professor
Telephone: +34 93 402 00 00 Ext. 4246
Email: evaguix@ub.edu

Central Contact Backup: Antoni Noguera-Julian, MD-PhD
Telephone: +34 93 280 40 00 Ext. 70219
Email: ton@sjdhospitalbarcelona.org

Study Officials: Eva Maria Guix-Comellas, Professor
Study Principal Investigator
Univeristat de Barcelona

Locations:

IPDSharing

Plan to Share IPD: Yes

The Study Protocol has been published in Journal of Advanced Nursing

Supporting Information:

Study Protocol
Informed Consent Form (ICF)

Time Frame:
It is always available.

Access Criteria:
Guix-Comellas, E. M., Rozas-Quesada, L., Force-Sanmartín, E., Estrada-Maslorems, J. M., Galimany-Masclans, J., & Noguera-Julian, A. (2015). Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: research protocol. *Journal of Advanced Nursing*, 71(9), 2189–99. <http://doi.org/10.1111/jan.12656>

URL: <http://doi.org/10.1111/jan.12656>

References

- Citations: Amlabu V, Mulligan C, Jele N, Evans A, Gray D, Zar HJ, McIleron H, Smith P. Isoniazid/acetylisoniazid urine concentrations: markers of adherence to isoniazid preventive therapy in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 May;18(5):528-30. doi: 10.5588/ijtld.13.0730. PubMed 24903787
- Cass AD, Talavera GA, Gresham LS, Moser KS, Joy W. Structured behavioral intervention to increase children's adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Apr;9(4):415-20. PubMed 15830747
- Chang SH, Eitzman SR, Nahid P, Finelli ML. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *J Infect Public Health*. 2014 Mar-Apr;7(2):145-52. doi: 10.1016/j.jiph.2013.11.001. Epub 2013 Dec 19. PubMed 24361084
- Cruz AT, Starke JR. Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Feb;31(2):193-5. doi: 10.1097/INF.0b013e318236984f. PubMed 21979799
- Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Nov 3;11:149. doi: 10.1186/1471-2288-11-149. Review. PubMed 22050830
- Guix-Comellas EM, Rozas L, Velasco-Arnaiz E, Morín-Fraile V, Force-Sanmartín E, Noguera-Julian A. Adherence to Antituberculosis Drugs in Children and Adolescents in A Low-Endemic Setting: A Retrospective Series. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jun;36(6):616-618. doi: 10.1097/INF.0000000000001508. PubMed 28030525
- M'imunya JM, Kredt T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD006591. doi: 10.1002/14651858.CD006591.pub2. Review. PubMed 22592714

Links:

Available IPD/Information:

8.3. PRODUCCIÓ CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESI

8.3.1. Ponències convidades

“Influencia de las intervenciones de enfermería sobre la adherencia al tratamiento antituberculoso”, presentada al I Congreso Nacional de Investigación en Enfermería Médico-Quirúrgica de la Universitat de València, celebrat els 14-15 d'abril 2016 a València (Espanya).

“Publicar en el si del desenvolupament de la tesi doctoral” presentada a la Jornada Científica "Generació (de la) recerca. Qualitat, impacte i publicacions" organitzada pel Grup de Recerca SGR 156 "Estudis en dones, salut i ètica de la relació assistencial", amb el suport del programa de Doctorat en "Infermeria i Salut" (Universitat de Barcelona). Celebrada el 18 d'abril de 2016 a Barcelona.

8.3.2. Comunicacions orals

“Creación e implementación de una aplicación móvil para aumentar la adherencia al tratamiento antituberculoso”. Idea d'innovació presentada al “I International Forum of Nursing Innovation” celebrat el maig de 2014 a Barcelona.

La idea fou escollida com una de les 10 finalistes per poder ser presentada a l'Espai d'Iniciatives Innovadores de l'esmentat Fòrum.

“Impacto de las intervenciones enfermeras en la adherencia al tratamiento con fármacos antituberculosos en la población pediátrica” presentada al “I Congresso Internacional de Saúde Familiar e Comunitária –VII Encontro do Dia Internacional da Família”, celebrada els dies 14-15 de maig de 2015 a Coimbra (Portugal).

“Factores asociados a la adherencia en el tratamiento con fármacos antituberculosos en la población pediátrica” presentada al XIX Encuentro Internacional de Investigación en Cuidados (INVESTÉN), celebrat del 17-20 de novembre 2015 a Cuenca (Espanya).

“Immigration and language barrier in health education” presentada al 7th International Conference on Intercultural Education “Education, Health and ICT for a Transcultural World” (EDUHEM), 15-17 Juny 2016, Almeria (Espanya).

“Impacto de las intervenciones enfermeras en la adherencia al tratamiento antituberculoso en la población pediátrica” presentada al XX Encuentro Internacional de Investigación en Cuidados (INVESTÉN), celebrat del 15-18 de novembre 2016 a A Coruña (Espanya).

“La efectividad de las intervenciones enfermeras en la adherencia al tratamiento con fármacos antituberculosos en la población pediátrica” presentada al I Congresso Internacional de Enfermagem de Saúde Infantil e Pediátrica –Investigação, Conhecimento e Prática Clínica, celebrat del 8-10 de juny 2017 a Coimbra (Portugal).

“Eidus-Hamilton test as marker of adherence to isoniazid therapy in pediatric population” presentada al I Congresso Internacional de Enfermagem de Saúde Infantil e Pediátrica – Investigação, Conhecimento e Prática Clínica, celebrat del 8-10 de juny 2017 a Coimbra (Portugal).

“La técnica de Eidus-Hamilton como indicador de adherència al tratamiento con isoniazida en la población pediátrica” presentada al XXI Encuentro Internacional de Investigación en Cuidados (INVESTÉN), celebrat del 14-17 de novembre 2017 a Madrid (Espanya).

8.3.3. Comunicacions póster

“Health education in a multicultural society: when language barrier is a problem in tuberculosis disease” presentat al 10th Annual International Technology, Education and Development Conference (INTED), celebrat del 7 al 9 de març 2016 a València (Espanya).

“Educational measure for promoting adherence to treatment for tuberculosis” presentat al 7th International Conference on Intercultural Education “Education, Health and ICT for a Transcultural World” (EDUHEM), 15-17 Juny 2016, Almeria (Espanya).