

10 de diciembre (15,30-18,00 h.)

Estudio comparativo de isoniacida frente a una pauta corta de rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente

C. Tortajada, J. Martínez, F. Sánchez, A. Jiménez, M. De Souza, M. Balagué, J. Alcaide, JA Martínez, J. Caylá

Servicio de Epidemiología. Institut Municipal de Salut Pública de Barcelona. Servicio de Infecciosos del Hospital Clínic y del Hospital del Mar de Barcelona. Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis. CAP Drassanes. Barcelona

Uno de los aspectos que dificulta el correcto cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) es su duración, habitualmente entre 6-9 meses. Esta circunstancia a motivado la búsqueda de nuevas pautas más cortas de quimioprofilaxis. Existen amplios estudios en grupos de pacientes VIH positivos, que han demostrado la validez de pautas cortas que asocian rifampicina y pirazinamida¹⁻³. Los buenos resultados en pacientes VIH positivos hizo que estas pautas se ampliaran al grupo de pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, la divulgación por el CDC de casos de muertes por hepatotoxicidad en pacientes en TITL con pautas que contenían rifampicina y pirazinamida a puesto en entre dicho la seguridad de esta pauta.

Objetivo

Este estudio compara efectos secundarios, fundamentalmente hepatotoxicidad, y cumplimiento de una pauta de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses frente a isoniacida durante 6 meses para el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Material y métodos

Estudio randomizado, prospectivo, abierto y multicéntrico. Compara dos pautas de tratamiento: isoniacida durante 6 meses frente a rifampicina y pirazinamida durante 2 meses.

Pacientes

El reclutamiento se inició en febrero del 2000 y continúa actualmente. Se incluyeron todos aquellos pacientes con PPD positivo, contacto de pacientes bacilíferos, con criterio de TITL según el protocolo de consenso publicado en Med. Clin. 1999⁴. Los criterios de exclusión fueron: Menores de 1 año, mujeres embarazadas, infección por VIH, tratamientos con otros fármacos que sean hepatotóxicos o que puedan aumentar la hepatotoxicidad de los fármacos del estudio, insuficiencia renal o hepática, enfermedad hepática que comporte riesgo de cronicidad, alteración de las trasaminasas en la visita inicial y enolismo activo. El estudio fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Diseño

Los pacientes se randomizaron por caso índice de forma que todos los contactos de un mismo caso recibían el mismo tipo de profilaxis. Para ello se utilizó un programa de aleatorización informática. Las dosis recibidas fueron: Isoniacida 5mg/kg/día (dosis max. 300mg/d) durante 6 meses o rifampicina 10 mg/kg/d (dosis max. 600mg/d) mas pirazinamida 15-20 mg/kg/d (dosis max. 2000mg/d) durante 2 meses.

Se realizaron controles de analítica hepática cada 2 semanas en los 2 primeros meses y posteriormente cada 2 meses y visita clínica 1 vez al mes en los 2 primeros meses y posteriormente cada 2 me-

ses. La elevación de las ALT en 5 veces el valor de la normalidad o la aparición de clínica de afectación hepática era indicación de suspensión del tratamiento. Los pacientes fueron instruidos para abandonar el tratamiento si aparecía cualquier sintoma o signo de hepatitis.

El cumplimiento se valoraba en cada visita mediante anamnesis, recuento de comprimidos y valoración del calendario en el que los pacientes habían de tachar los días en que habían tomado tratamiento. Se consideró que el cumplimiento era correcto si se tomaba > 80% de la dosis prescrita.

Resultados

Hasta el momento actual se han reclutado 271 pacientes. De ellos 49% eran mujeres, 78% eran españoles, 32% mayores de 35 años. Del total de pacientes habían 149 en la rama de isoniácida y 122 en la rama de rifampicina+pirazinamida (Figura 1). El porcentaje de pérdidas de seguimiento fue de 24% en la rama de isoniácida y del 12% en la rama de rifampicina+pirazinamida. De los 113 pacientes de la rama de isoniácida de los que se dispone de datos de seguimiento, 11 (10%) abandonaron el tratamien-

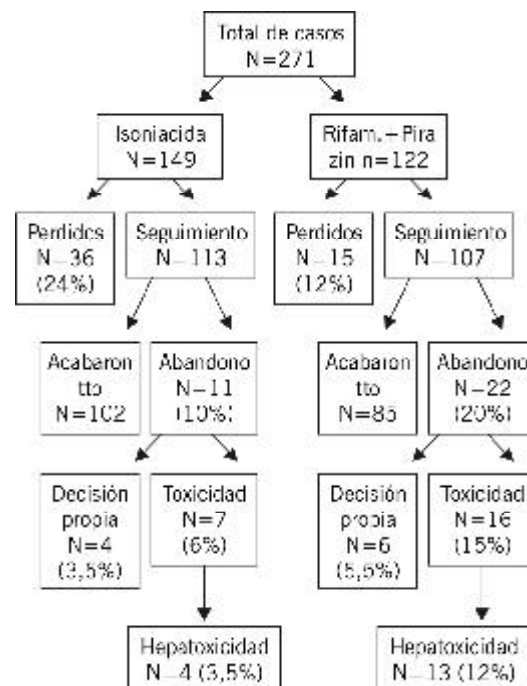


Figura 1.

to. En la rama de rifampicina+pirazinamida, de 107 pacientes hubo 22 (20%) abandonos. Los abandonos en la rama de rifampicina se produjeron en 4 (3,5%) casos por propia decisión del paciente sin indicación médica que lo justificara y en 7 (6%) casos por efectos secundarios del tratamiento que obligó al cese de este, de ellos 4 (3,5%) casos fueron por hepatotoxicidad. En el caso de los pacientes en tratamiento con rifampicina+ pirazinamida 6 (5,5%) pacientes abandonaron por decisión propia y 16 (15%) por efectos secundarios, de ellos 13 (12%) casos fueron por hepatotoxicidad.

La valoración del riesgo de padecer hepatotoxicidad que conlleve suspensión del tratamiento mediante un modelo de regresión logística ajustando para tipo de quimioprofilaxis, edad, sexo y nacionalidad mostró una OR 4,28 (IC 95%: 1,29-14,11), $p=0.017$, a favor de la rama de rifampicina+pirazinamida frente a la rama de isoniácida, ninguna de las otras variables mostró una influencia significativa.

De los 17 casos de hepatotoxicidad que obligó a para el tratamiento 65% eran mujeres, 71% españoles, 42% con edad entre 20-34 años y 58% > 35 años.

La mediana (min.-max.) alcanzada por las ALT fue 293 (160-1978) para el grupo con rifampicina+pirazinamida y de 772 (170-2371) para el grupo con isoniácida. El momento en el que apareció el pico máximo de ALT varió entre 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento en el grupo con rifampicina+pirazinamida y entre 6 y 16 semanas en el grupo con isoniácida. Ningún caso presentó clínica de insuficiencia funcional hepática. La clínica referida fue de náuseas, mal estar abdominal y vómitos que se presentaron en 2/4 pacientes con isoniácida y en 6/13 de los pacientes con rifampicina+pirazinamida. En los dos grupos la normalización de los valores de la ALT ocurrió en los 2-3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

El cumplimiento del total de pacientes incluidos en cada rama fue correcto (>80% de la dosis prescrita) en el 63% de pacientes en la rama de isoniácida y 65% en la de rifampicina+pirazinamida.

Conclusiones

Los pacientes que seguían tratamiento con rifampicina y pirazinamida presentaron un mayor riesgo de abandono del tratamiento por hepatotoxicidad que aquellos que hicieron tratamiento con isoniácida. Siguiendo un control y una monitorización estricta para la detección precoz de alteraciones en el perfil enzimático

hepático no ocurrió ningún caso grave de insuficiencia hepática. Las alteraciones enzimáticas se normalizaron espontáneamente en un plazo de 2-3 meses. El cumplimiento fue similar en las dos ramas de tratamiento.

Bibliografía

1. Gordin F. *JAMA* 2000;283:1445-50.
2. Halsey NA. *The Lancet* 1998;351:786-92.
3. Quigley M. *AIDS* 2001;15:215-22.
4. UITB. *Med Clin (Bar)* 1999;112:151-6.

Estrategias de salud pública para la mejora del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa en población inmigrante

Rosa Medina, Jordi Gómez i Prat

Unitat de Malalties Tropicals, Importades i Vacunacions Internacionals-UMTIVI/ICS. CAP Drassanes. Barcelona

La tuberculosis es una enfermedad de gran impacto mundial. Según la Comisión of the European Communities (2000) la tuberculosis se cuadruplicó en los países en desarrollo y está re-emergiendo en algunos países del este de Europa. Según el mismo informe la tuberculosis mata a 2 millones de personas cada año, ocurriendo un 95% de estas muertes en los países en desarrollo. La epidemia de VIH, la multidroga resistencia, así como la ruptura de los servicios de salud están contribuyendo a este aumento de la epidemia. En Europa y América del Norte consecuentemente también están aumentando el número de casos de tuberculosis.

Diversas publicaciones alertan del aumento del número de casos en inmigrantes como factor contribuyente al aumento de los casos de tuberculosis en Europa y América del Norte. Según el CDC (1998) los casos de tuberculosis en los inmigrantes aumentaron del 22% del total en 1986 al 39% del total en 1997. Según este mismo trabajo, en estos casos la infección por HIV no estaría jugando un rol mayor, siendo otros factores los que contribuirían al aumento del número de casos, mostrando otro perfil epidemiológico como otra posible causa de este aumento, así como colocando al grupo de inmigrantes como grupo más vulnerable que el resto de la población. Otros trabajos en la literatura muestran esta

importancia en diversos países europeos así como en los Estados Unidos (Catlos *et al.*, 1998; Manzano, 2000; de Paula *et al.*, 2000; Pong *et al.*, 1998; Rivas-Clemente *et al.*, 1999; Schwartzman & Menzies, 2000).

Asimismo en trabajo realizado en Barcelona por Durán *et al.* (1996), muestran como un 43% de los inmigrantes a los que se les realiza la prueba tuberculínica tuvieron reacción igual o superior a 10 mm, mostrando por lo tanto un alto porcentaje de pacientes infectados. En el mismo trabajo citan una baja tasa de cumplimiento de la quimioprofilaxis con un abandono precoz. Además, en los últimos años se observa un aumento progresivo del porcentaje de casos en inmigrantes en la ciudad de Barcelona.

Todos estos hechos hacen altamente necesaria la prevención y el control de la tuberculosis en Barcelona, siendo el grupo de inmigrantes uno de los grupos prioritarios, por ser considerados un grupo altamente vulnerable debido a sus condiciones socioeconómicas actuales, así como a las altas prevalencias de tuberculosis que puede haber en sus países de origen, con la finalidad de evitar un aumento aún mayor del número de casos de tuberculosis en la ciudad de Barcelona. Por ser grupos culturalmente diferenciados está prevención necesaria además de una adaptabilidad cultural.

Entre las diversas estrategias para la prevención y el control de la tuberculosis, en la población de inmigrantes, existen el tratamiento de la enfermedad, la vacunación y las mejoras de las condiciones sociales, así como el tratamiento de la infección latente por tuberculosis, el CDC (1998), también recomienda la evaluación de los programas de tratamiento de la infección y de la enfermedad, así como una difusión de la información de la enfermedad a la población en las diferentes lenguas de los diferentes colectivos de inmigrantes.

Es por esta razón, que se impone como altamente necesario el tratamiento de la infección por tuberculosis latente a inmigrantes acompañado de una intervención eficaz, pues según el último trabajo de la UMTIVI (Medina *et al.*, 2002), del cual mostramos los resultados a continuación, se produce un mayor abandono en el primer mes del tratamiento, mostrando por lo tanto como muy importante el acortamiento de la duración del tratamiento para la mejora de la tasa de adherencia así como el acompañamiento con otras estrategias de mejora de cumplimiento.

Comparación en relación a la adherencia entre dos pautas diferentes del tratamiento de la infección

latente por tuberculosis en población inmigrante de la ciudad de Barcelona.

Objetivo

Comparar la adherencia entre dos pautas (pauta de 3 meses con isoniácida y rifampicina versus pauta de seis meses con isoniácida) en población inmigrante.

Métodos

Estudio realizado en hombres, menores de 36 años, con PPD +, ≥ 10 mm. y con menos de 3 meses de estancia en la ciudad de Barcelona. Grupo A: pauta de 3 meses con isoniácida y rifampicina. Grupo B: pauta de seis meses con isoniácida. Los datos analizados comprenden las fechas entre noviembre de 1995 y abril de 2001. Fueron analizados 155 individuals: 90 de África Sub-Sahariana; 17 de África del Norte; 21 de América del Sur y 18 del SubContinente Indio y otros países. Grupo A: 86 pacientes. Grupo B: 69 pacientes.

Resultados

Del Grupo A, 36 persons se adherieron al tratamiento (41,86%) y del Grupo B 27 (39,13%), sin mostrar diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

Las personas que abandonaron el tratamiento fueron un total de 81, correspondiendo 44 al Grupo A y 37 al Grupo B.

El abandono de tratamiento fue notificado de la siguiente manera, 58% en el primer mes, 16% en el segundo mes, 14% en el tercer mes, 5% en el cuarto mes, 6% en el quinto mes, y finalmente 1,2% en el sexto mes, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en el abandono en el primer mes en relación al resto de meses.

Conclusiones

El mayor abandono en el tratamiento fué encontrado en el primer mes, no encontrando una diferencia en el abandono en relación a las pautas comparados, siendo que la pauta más corta no dio un mayor beneficio. Por estos motivos sugerimos el acompañamiento más directo de los cumplimientos, con un agente de salud dando soporte al equipo, especialmente durante el primer mes y en particular en los colectivos de mayor riesgo (África Sub-Sahariana y SubContinente Indio).

Consecuentemente a los resultados obtenidos en este trabajo, la UMTIVI/ICS propone un nuevo proyecto. En este nuevo proyecto se propone que se acompañe el tratamiento de la infección latente por tuberculosis semanalmente, a través de un agente comunitario de salud, para así evitar que abandonen éste antes de la finalización, dándoles al mismo tiempo información en diversas lenguas y con un incentivo.

Propuesta de Proyecto:

Ensayo clínico randomizado con dos grupos paralelos que compara el grado de cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente con y sin intervención en población inmigrante de Barcelona.

Objetivo general

Evaluar la efectividad de una intervención (supervisar el tratamiento, buscar activamente los casos de abandono, facilitar información sobre la enfermedad y su tratamiento y distribuir incentivos) respecto a la actuación habitual que se viene realizando en el tratamiento de la infección latente por tuberculosis, con un esquema de corta duración y en población inmigrante.

Metodología

Estudio experimental en forma de ensayo clínico, randomizado, en fase IV, sin enmascaramiento, en

Área de Origen	Adherencia (%)	Adherencia (total)	Grupo A	Grupo B
África Sub-Sahariana (90)	36,6	32	18	14
África del Norte (17)	52,9	9	5	4
América del Sur (21)	47,6	10	6	4
SubContinente Indio (18)	38,9	7	3	4
Otros países (9)	55,5	5	6	3

Tabla 1. De acuerdo con el área de Origen

paralelo con dos grupos. Cada sujeto será asignado aleatoriamente a uno de los dos grupos:

1. Se le administra el tratamiento con isoniácida y rifampizina durante tres meses más una intervención de refuerzo por un agente comunitario de salud que incluye: supervisión semanal, busca activa, información y incentivos.
2. Se le administra el tratamiento con isoniácida y rifampizina durante tres meses.

Análisis

Análisis de los datos mediante paquetes estadísticos (SPSS). Los indicadores utilizados para la evaluación serán: Indicador de cobertura: proporción de incluidos en el proyecto del total de infectados detectados. Indicador de resultados: Porcentaje de cumplimiento tratamiento completo/tratamiento completo + tratamiento incompleto.

Referencias bibliográficas

- Borgdorff MW, Behr MA, Nagelkerke NJ, Hopewell PC, Small PM. Transmission of tuberculosis in San Francisco and its association with immigration and ethnicity. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000;4(4):287-94.
- Catlos EK, Cantwell MF, Bhatia G, Gedin S, Lewis J, Mohleboetani JC. Public Health interventions to encourage TB class A/B1/B2 immigrants to present for TB screening. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158:1037-41.
- Centers for Disease Control and Preventing. *Recommendations for preventing and control tuberculosis among foreign-born persons. Morbidity and mortality weekly report* 1998;47(16).
- Comission of the European Communities. *Communication of the commission to the council and the parliament: accelerated action targeted at major communicable diseases within the context of poverty reduction*. Brussels: Comission of the European Communities, 2000
- De Paula F, Rivas Clemente J, Nácher Conches M, Corillero Martín J, García-Herreros Madueño MT. Prevalencia de infección tuberculosa entre los inmigrantes magrebies. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2000;114:245-9.
- Durán E, Cabezos J, Ros M, Terre M, Zarzuela F, Bada JL. Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Medicina Clínica (Barcelona)* 1996;106:525-8.
- Manzano JR. Tuberculosis e inmigración. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2000;114:257-8.
- Medina R, Gómez i Pratj, Saravanja M, Durán E, Navarro R, Treviño B. Compare the adherence in immigrant people between two regimens of treatment of latent tuberculosis infection. En: Third European Congress on Tropical Medicine and International Health, Lisboa, Portugal, 8-12 September 2002. *Acta Tropica* 2002; 83 (S1), abstracts book, S143-144.
- Pong AL, Anders BJ, Moser KS, Starkey M, Gassman A, Besser RE. Tuberculosis screening at 2 San Diego high schools with high-risk populations. *Archives Pediatric Adolescents Medicine* 1998;152 (7):646-50.
- Rivas-Clemente FPJ, Nácher-Conches M, Corillero-Martín J, Vélez-Reyes S, Huerta-Galindo L. Resultados de un programa de búsqueda activa de tuberculosis en inmigrantes magrebies: aceptabilidad y adhesión. *Atención Primaria* 1999;24(7):411-6.
- Schwartzman, Menzies. Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161(3pt1):780-9.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. 2000.

Dificultades en la adherencia al TITL en inmigrantes

María Ángeles Jiménez-Fuentes
Unitat Malalties del Tòrax. Barcelona

La instauración de tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en colectivos de alto riesgo de enfermar como son los inmigrantes procedentes de regiones con alta incidencia de tuberculosis es una prioridad desde el punto de vista de salud pública. Sin embargo el cumplimiento de la pauta clásica de isoniácida durante 6 meses en este grupo es bajo. Las dificultades socioeconómicas que encuentran los inmigrantes a su llegada, la precariedad laboral y su gran movilidad hacen difícil la adherencia y el cumplimiento del TITL. Facilitar el acceso a los servicios sanitarios, flexibilizar los horarios de visitas, garantizar la gratuidad de la medicación son factores importantes para mejorar el seguimiento correcto de los tratamientos. La utilización de pautas acortadas de TITL podría mejorar así mismo el cumplimiento.

Desde Abril del 2000 en la Unitat de Malalties del Tòrax de Barcelona (SAP Drassanes en Ciutat Vella), se inició un estudio prospectivo y randomizado con el fin de valorar la tolerancia, adherencia y cumplimiento de una pauta acortada de TITL que asociaba isoniácida y rifampicina durante 3 meses (3RH) frente a la clásica de 6 meses de isoniácida (6H).

La población incluida fueron inmigrantes con residencia en Barcelona inferior a 5 años procedentes de países con prevalencia de TBC superior a 50/100.000 e infección tuberculosa latente (ITL) visitados en nuestro centro para despistaje de TBC (previo ingreso en centros de acogida, comedores sociales o en proceso de regularización de residencia) y contactos de enfermos tuberculosos.

El diagnóstico de ITL se realizó a partir de la práctica de la prueba de la tuberculina (PT) (técnica del Mantoux mediante inoculación intradérmica de 2U de PPD RT 23 con Tween 80), leídas entre las 48 y 72 horas siguientes. Se consideraron positivas induraciones superiores o iguales a 5 mm en sujetos con elevada posibilidad de infección reciente y 10 mm en el resto para evitar falsos positivos debido a interferencias por la vacunación BCG. En todos los casos se descartó enfermedad mediante estudio radiológico y microbiológico en esputo en los sujetos que presentaron expectoración.

Todos los sujetos tributarios que aceptaron entrar en el estudio se incluyeron en una de las dos ramas de tratamiento autoadministrado de forma aleatoria. En cada una de las visitas se valoró cumplimiento a partir de la entrevista clínica, recuento de pastillas y determinación de metabolitos de la isoniacida en orina, así como tolerancia y efectos secundarios. Se consideró correcto cuando el total de dosis tomadas fue igual o superior al 80% de las prescritas. En todos los casos se pactaron con el paciente las fechas de las visitas y se facilitó la medicación de forma gratuita.

Un total de 229 sujetos accedieron a entrar en nuestro estudio, 158 (69%) eran varones y 71 (31%) mujeres. La edad media fue de 25+ 5 años. El 88% llevaban residiendo en Barcelona menos de 2 años y el 67% estaban en situación irregular.

Procedían de diversas áreas geográficas, el grupo más numeroso era el originario de Centro y Sur América con 107 sujetos (47%), seguido por el africano con 68 (30%), asiático con 47 (20%) y Europa del Este con 7 (3%).

El 19% de los diagnósticos de ITL se realizaron tras estudio de contactos de casos TBC activos y el resto (81%) a partir de cribados. En 104 sujetos se indicó la pauta 6H (45%) y en 125 (55%) la 3RH. Las tasas de cumplimiento global fueron del 55%, hubo un 22% de pacientes perdidos, 18% abandonaron y en 5% se suspendió el tratamiento. La pauta 3RH tuvo un cumplimiento (62%) y adherencia significativamente mejor que la de H (47%) $p=0.0018$. No se observaron diferencias en cuanto a tolerancia y hepatotoxicidad entre las dos pautas.

Referencias bibliográficas

- Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Grupo de trabajo del área TIR de la SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2002;38(9):441-551.
- Joint Tuberculosis comité of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of practice 2000. *Thorax* 2000;55: 887-901.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
- Duran E, Cabezas J, Ros M, Terre M, Zarzuela F, Bada J. Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Med Clin (Bar)* 1996;106:525-8.
- Mattelli A, Casalini C, Raviglione MC, El-Hamad I, Scolari C, Bombana E, *et al.* Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1653-5.

	n (%)	Edad (años)	Sexo (H/M)	Residencia BCN < 2 años	Situación Irregular	H (cumplimiento %)	RH (cumplimiento %)	Cumplimiento Global
América Central y Sur	107(47%)	27	54(51%)/53(49%)	97(91%)	77 (72%)	57%	64%	65/107 (57%)
Asia	47(20%)	27	37(78%)/10(21%)	39 (83%)	15 (32%)	40%	60%	24/47 (51%)
África	68 (30%)	22	63(93%)/5(7%)	60 (88%)	58 (85%)	27%	56%	32/68 (47%)
Europa Este	7 (3%)	27	4(57%)/3(43%)	6 (86%)	5 (71%)	66%	75%	5/7 (71%)
Total (%)	229	25	158/71 69% / 31%	202 88%	155 68%	49/104 47%	78/1251 62%	126/229 55%

Tabla 1. Cumplimiento del TITL en inmigrantes recientes. Comparación de dos pautas.