

Tratamiento directamente observado de la infección tuberculosa latente: estudio comparativo de dos pautas con isoniácida

Joaquín Portilla^a, Pilar Jordá^b, Javier Esteban^c, José Sánchez-Payá^d, Esperanza Merino^a y Vicente Boix^a por el Grupo de Estudio Protocolo-INH^e

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante. ^bCentro de Prevención de Drogodependencias.

^cInstituto de Investigación en Drogodependencias de la Universidad Miguel Hernández. Elche. ^dUnidad de Epidemiología y Control de Infección.

Hospital General Universitario de Alicante. España. ^eGrupo de Estudio Protocolo-INH: Pilar Ruiz (Centro de Prevención de Drogodependencias), Eduardo Climent (Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante), Manuel Priego, Sergio Reus, María Isabel Manso, Rosario Sánchez, José Manuel Murcia (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante). Alicante. España.

INTRODUCCIÓN. Comparar de cumplimiento en dos pautas de isoniácida, en usuarios de drogas con infección tuberculosa latente.

MÉTODOS. Diseño: ensayo clínico. Grupo 1, isoniácida 300 mg/día (16 pacientes); grupo 2, 900 mg/2 veces por semana (21 pacientes). Variables resultado: cumplimiento, toxicidad, eficacia.

RESULTADOS. Grupo 1 frente a grupo 2: retención en el programa, 81/82% ($p = \text{NS}$); cumplimiento, 100% de la dosis: 43,7/66,6% ($p = 0,1$); mediana porcentaje días que no toma medicación: 1,8 (0,2-4,3) frente a 0 (0-1,7) ($p = 0,06$).

CONCLUSIONES. El cumplimiento es elevado en ambos brazos terapéuticos. Isoniácida dos veces por semana favorece un mejor cumplimiento aunque no de forma significativa.

Palabras clave: Infección tuberculosa latente. Isoniácida. Tratamiento directamente observado.

Directly observed treatment of latent tuberculosis infection: comparative study of two isoniazid regimens

INTRODUCTION. To compare compliance with two isoniazid regimens in drug users with latent tuberculosis infection.

METHODS. Design: clinical trial. Group 1: isoniazid 300 mg once daily (16 patients); Group 2: isoniazid 900 mg/twice weekly (21). Endpoints: compliance, toxicity and efficacy.

RESULTS. Group 1 vs. Group 2: continuation in program 81/82% ($p = \text{NS}$), compliance full doses 43.7/66.6% ($p = 0.1$), median percentage of days not taking isoniazid: 1.8 (0.2-4.3) vs. 0 (0-1.7) ($p = 0.06$).

CONCLUSIONS. Compliance was high in both therapeutic arms. The twice-weekly isoniazid regimen favored compliance, but differences were not significant.

Key words: Latent tuberculosis infection. Isoniazid. Directly observed treatment.

Introducción

La prevalencia de infección tuberculosa latente en usuarios de drogas es muy superior a la observada en la población general^{1,2}. Se han estudiado varias pautas de quimioprofilaxis de la tuberculosis y todas resultan eficaces si la cumplimentación es correcta³⁻⁸. Los usuarios de drogas, uno de los principales grupos con riesgo de padecer tuberculosis, constituyen un colectivo en el que la adherencia a tratamientos prolongados resulta particularmente problemática. Los pacientes en un programa de mantenimiento con metadona (PMM) podrían constituir una población diana donde intentar mejorar estos problemas de adherencia. El objetivo de nuestro estudio es comparar el cumplimiento, la seguridad y la eficacia de dos pautas de isoniácida (300 mg/día frente a 900 mg, 2 veces por semana), ambas en régimen de tratamiento directamente observado (TDO), en usuarios de drogas en PMM.

Métodos

Entre julio de 1998 y diciembre de 1999 se ofreció a los usuarios de drogas atendidos en el Centro de Prevención de Drogodependencias (CPD) de Alicante la participación en un estudio que tenía como objetivo analizar la prevalencia de infecciones ocultas². El diagnóstico de infección tuberculosa latente se realizó en el CPD mediante la técnica de Mantoux y se consideró positiva cuando era igual o superior a 5 mm. A los pacientes con Mantoux positivo, tras descartar enfermedad tuberculosa, se les ofreció participar en un ensayo clínico abierto y aleatorizado en dos pautas de isoniácida (diaria frente a intermitente). Además de la prueba de Mantoux positiva, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 45 años, valores de transaminasas glutámicoalacética (GOT)/glutamicopirúvica (GPT) inferiores a 4 veces sus valores normales, estables en su pauta de metadona diaria, sin enfermedad psiquiátrica o déficit intelectual y firma del consentimiento informado. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se aleatorizaron en dos grupos: grupo 1, isoniácida (300 mg/día, de lunes

Correspondencia: Dr. J. Portilla.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario de Alicante.
Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: portilla_joa@gva.es

Manuscrito recibido el 04-06-2002; aceptado el 23-10-2002.

TABLA 1. Descripción de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio

	Grupo 1 (n = 16) Isoniácida diaria	Grupo 2 (n = 21) Isoniácida intermitente	P
Sexo (n° [%])			
Varones	13 (81,3)	15 (71,4)	NS
Mujeres	3 (18,7)	6 (28,6)	NS
Infección VIH (n° [%])	3 (20)	4 (20)	NS
Infección VHC (n° [%])	11 (68,8)	16 (76,2)	NS
Edad años ($\bar{X} \pm DE$)	31 \pm 5,8	33 \pm 4,5	NS
Mantoux (mm) ($\bar{X} \pm DE$)	15,4 \pm 5,8	17 \pm 4,8	NS
GOT (U/l) ($\bar{X} \pm DE$)	37,9 \pm 31	47 \pm 34	NS
GPT (U/l) ($\bar{X} \pm DE$)	33 \pm 18	37 \pm 24	NS

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; GOT: transaminasa glutámicoalacética; GPT: transaminasa glutámicopirúvica; DE: desviación estándar; NS: no significativo.

TABLA 2. Resultados sobre cumplimiento del tratamiento, toxicidad y eficacia en ambos grupos terapéuticos

	Grupo 1 (n = 16) Isoniácida diaria	Grupo 2 (n = 21) Isoniácida intermitente	P
Retención programa (n° [%])	13 (81)	14 (82)	NS
Pacientes que cumplen 100% (n° [%])	7 (43,7)	14 (66,6)	0,1
Porcentaje de días que el paciente no cumple* (mediana [P_{25} - P_{75}])	1,8 (0,2-4,3)	0 (0-1,7)	0,06
Toxicidad (n° [%])	0	1 (4,8)	-
Casos incidentes de tuberculosis** (n° [%])	0	0	-

*No se han contabilizado los días correspondientes a los fines de semana en que los pacientes del grupo 1 no toman la medicación.

**Casos incidentes de tuberculosis a los 2 años de iniciado el estudio.

a viernes en régimen TDO, sábados y domingos autoadministrada), y grupo 2, isoniácida (900 mg, 2 veces por semana en régimen TDO [lunes y jueves], independientemente del régimen terapéutico con metadona que estuviera recibiendo. Un agente de salud observaba la toma de isoniácida y metadona en ambas pautas de tratamiento, y registraba los días que el paciente acudía a recibir isoniácida durante todo el periodo de tratamiento. A los pacientes del grupo 1 la dosis de isoniácida de los fines de semana se les dispensaba en bolsas monodosis e individualizadas. La duración del tratamiento fue de 6 meses en los pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de 12 meses en los pacientes VIH positivos. Tras iniciar el tratamiento, se realizó un control clínico y de laboratorio al mes y posteriormente cada 2 meses hasta su finalización. El ensayo clínico fue aprobado por el comité de ética e investigación clínica. Las variables de resultado del estudio fueron el grado de cumplimiento, la toxicidad y la eficacia en ambos brazos terapéuticos. El cumplimiento se evaluó mediante el porcentaje de pacientes que cumplieron el 100% de las dosis administradas en TDO en ambos brazos terapéuticos; el porcentaje de días que el paciente no acudió a recibir la dosis de isoniácida, y el porcentaje de pacientes que continuaron en tratamiento con isoniácida y metadona al finalizar el periodo de estudio (retención en el programa). La toxicidad hepática se consideró cuando los valores de GOT o GPT se elevaron 3 veces por encima de los basales, en cuyo caso se suspendió el tratamiento. La eficacia del tratamiento se definió como la no aparición de casos de tuberculosis en los sujetos estudiados. Para ello, durante el mes de diciembre de 2001 se realizó una búsqueda activa en los registros del hospital y del Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis

(CPCT) de la Comunidad Valenciana, de casos incidentes de tuberculosis en los 112 pacientes que fueron diagnosticados de infección tuberculosa latente.

Análisis de datos

Para describir las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se utilizó la media y su desviación estándar, mientras que para las que no la seguían se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75. La comparación entre grupos de las variables cuantitativas fue realizada mediante el test de la t de Student y la comparación entre grupos de las variables que no seguían una distribución normal mediante la prueba de la U de Mann Whitney. El análisis de asociación entre variables cualitativas se realizó con el test de la chi cuadrado (χ^2). El nivel de significación estadística en los contrastes de hipótesis fue de $p < 0,05$. Programa estadístico: SPSS V.10.0.

Resultados

Se detectaron 600 usuarios de drogas atendidos en el CPD, de los cuales 189 accedieron a participar en el estudio, y en 112 (59,3%) la prueba de Mantoux resultó positiva, siendo remitidos a la consulta externa del hospital. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución por edad, sexo e historial de drogadicción entre los usuarios de drogas que participaron en el estudio y los que no. Sólo 61 pacientes acudieron de forma voluntaria a la visita de evaluación basal, 13 pacientes no firmaron el consentimiento informado o no volvieron tras la primera evaluación basal, tres presentaban enfermedad psiquiátrica, dos elevación de GOT/GPT superior a 4 veces los valores normales, 2 pacientes acudían al CPD sólo una vez a la semana y un paciente iba a trasladarse a otra ciudad. De los 40 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión, tres rechazaron el estudio por no estar de acuerdo con el brazo terapéutico asignado. Finalmente, 16 pacientes se incluyeron en el grupo 1 y 21 en el grupo 2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que se incluyeron en el estudio y los que finalmente no se incluyeron, en cuanto a la media de edad ($32 \pm 5,1$ frente a $34 \pm 6,3$), distribución por sexo (varones, 75,7% frente a 75%), prevalencia de infección por VIH (20% frente a 18%) y diámetro del Mantoux ($16 \text{ mm} \pm 5,2$ frente a 18 ± 3). Sí hubo diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de infección por virus de la hepatitis C (VHC) en ambos grupos, 75% en el grupo de pacientes incluidos frente al 100% de los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión ($p = 0,02$). No se observaron diferencias significativas respecto a la edad, sexo, seroprevalencia de VIH y VHC, diámetro del Mantoux y valores basales de transaminasas hepáticas en ambos grupos terapéuticos (tabla 1). En la tabla 2 se muestran las variables de cumplimiento y toxicidad. Sólo apareció un caso de toxicidad hepática que obligó a suspender el tratamiento en un paciente que recibía isoniácida intermitente, que se resolvió tras suspender la administración. Hasta diciembre de 2001 se han detectado 3 casos de tuberculosis en la población de 75 pacientes con infección tuberculosa latente que no recibieron profilaxis (tasa de incidencia anual 1.333 casos/10⁵) y ningún caso entre los usuarios de drogas

que recibieron alguna de las pautas con isoniácida (fracción de prevención 100%).

Discusión

La eficacia del tratamiento de la infección tuberculosa latente se asocia al cumplimiento de la medicación. Por ello, se han ensayado diversas estrategias que intentan mejorar el cumplimiento como los tratamientos de menor duración, las pautas intermitentes y medidas que implementan los regímenes de TDO. Los regímenes terapéuticos que utilizan 2 fármacos (rifampicina + piracinamida o isoniácida) intentan mejorar el cumplimiento al acortar el tratamiento a 2 o 3 meses⁶⁻⁸. La eficacia, medida en casos incidentes de tuberculosis de las diferentes pautas de quimioprofilaxis, es muy similar, incluso parece ser algo mayor cuando se utiliza isoniácida en monoterapia^{4,7}. El tratamiento con isoniácida intermitente, 2 veces por semana, resulta igualmente eficaz si se administra en régimen de TDO⁵. Aunque existe una tendencia durante los últimos años a utilizar cada vez más las pautas cortas para el tratamiento de la infección tuberculosa latente, existirían algunas contraindicaciones para su uso generalizado en usuarios de drogas en PMM, en particular las interacciones farmacocinéticas entre la rifampicina y la metadona, y la posibilidad de toxicidad hepática grave con resultado de muerte en pacientes que reciben rifampicina y piracinamida⁹. La toxicidad hepática por isoniácida es conocida y su incidencia escasa; además, la duración del tratamiento no supone un problema en los usuarios de drogas en PMM, como demuestra nuestro estudio en el que más del 80% de los pacientes finalizaron los 6 o 12 meses de tratamiento.

Destaca la baja inclusión conseguida, creemos que el hecho de que la evaluación basal y el seguimiento se hicieran en una consulta externa de hospital y sobre todo el diseño del estudio como ensayo clínico pueden justificarlo. Estudios similares al nuestro realizados con drogodependientes, presentan también un número muy importante de pérdidas, y algunos autores llegan a ofrecer incentivos económicos o similares para estimular a los pacientes a participar⁵. Posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra, nuestro estudio no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a eficacia o toxicidad. Los pacientes asignados al grupo de isoniácida intermitente cumplen mejor, aunque sin alcanzar significación estadística. Esta variable podría haber alcanzado mayor relevancia si se hubieran contabilizado las dosis no tomadas durante los fines de semana en el grupo de isoniácida diaria. En cualquier caso, el porcentaje de cumplimiento ha sido muy elevado en ambos grupos. La eficacia del tratamiento de la infección tuberculosa latente depende del número de dosis tomadas y de la duración del tratamiento; así, los cumplimientos del 60-79% de la dosis durante más de 10 meses ofrecen una mayor protección que las tasas de cumplimiento del 80% en tratamientos de 6 meses de duración¹⁰.

El TDO con isoniácida intermitente, además de facilitar el cumplimiento del tratamiento, evita las dosis autoadministradas los fines de semana y favorece la

posibilidad del *take home* de la metadona. Por otra parte, los comprimidos actuales con 300 mg de isoniácida disminuye el número de comprimidos ingeridos. La administración de metadona en los centros de drogodependientes ofrece muchas posibilidades, entre ellas el tratamiento de la infección tuberculosa latente en régimen de TDO. En caso de que éstos se implementen, debería utilizarse la pauta de isoniácida intermitente, ya que el menor cumplimiento de la pauta diaria podría disminuir su eficacia, sobre todo en las pautas cortas de tratamiento.

Agradecimientos:

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Investigación en Drogodependencias de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Agradecemos a Dña. Juana Pérez, trabajadora del Centro de Prevención de Drogodependencias, su colaboración. Sin ella no podrían realizarse los programas de tratamiento directamente observado.

Bibliografía

1. Rey R, Ausina V, Casal M, Caylá J, March P, Moreno S, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995;105:703-7.
2. Portilla J, Esteban J, Llinares R, Belda J, Sánchez-Payá J, Manso MI. Prevalencia de infecciones ocultas en una cohorte de pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona. *Med Clin (Barc)* 2001;116:330-2.
3. Gourevitch MN, Hartel D, Selwyn PA, Schoenbaum EE, Klein RS. Effectiveness of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-infected drug users at high risk for active tuberculosis. *AIDS* 1999;13:2069-74.
4. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomized trial of isoniazid *versus* rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
5. Chaisson RE, Barnes GL, Hackman J, Watkinson L, Kimbrough L, Metha S, et al. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am J Med* 2001;110:610-5.
6. Martínez Alfaro E, Solera J, Serna E, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, et al. Cumplimiento, tolerancia y eficacia de una pauta de quimioprofilaxis para el tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1998;111:401-4.
7. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
8. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
9. Centers for Disease Control. Update: Fatal and severe injuries associated with Rifampin and Pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations - United States, 2001. *MMWR* 2001;50:733-5.
10. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(Suppl): 221-47.