

Ensayo clínico aleatorizado para evaluar tres pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa en pacientes infectados por el VIH

Antonio Rivero^a, Luis López-Cortés^b, Rafael Castillo^c, José Verdejo^d, Miguel Ángel García^e, Francisco Javier Martínez-Marcos^b, Felipe Díez^f, José Carlos Escribano^g, Jesús Canueto^h, Fernando Lozanoⁱ, Juan Pasquau^j, Juan José Hernández^k, Manuel Márquez^l, José María Kindelán^a y Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI)

^aSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ^cSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. ^dServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Sinesio Madrid. ^eSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga. ^fServicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería. ^gSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ^hSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta Europa de Algeciras. Cádiz. ⁱSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. ^jSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ^kUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ciudad de Jaén. ^lUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

OBJETIVO. Evaluar la adherencia y seguridad de 3 pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa (ILT) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

PACIENTES Y MÉTODOS. Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico, comparativo y abierto, realizado en 12 hospitales españoles. Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria a una de las siguientes 3 pautas de tratamiento, isoniazida durante 6 meses (6H) y rifampicina más isoniazida durante 3 meses (3RH) y rifampicina más pirazinamida durante 2 meses (2RZ). Tras finalizar el tratamiento los pacientes fueron seguidos durante un período de 2 años.

RESULTADOS. Se incluyeron en el estudio 316 pacientes, 105 en la pauta 2RZ, 103 en la pauta 3RH y 108 en la pauta 6H. El período de observación tras la finalización del tratamiento fue de 115, 108 y 101 personas/año, respectivamente, para 6H, 3RH y 2RZ. El 27% de los pacientes abandonaron voluntariamente el estudio antes de finalizar el tratamiento al que fueron asignados y el 9,7% abandonaron el mismo por reacciones adversas o interacciones. Se produjeron 7 retiradas del estudio por hepatotoxicidad, cinco en el grupo 6H y dos en 3RH. No se observaron retiradas por hepatotoxicidad en el brazo 2RZ. Se produjeron 11 casos de tuberculosis durante el seguimiento. Las tasas de tuberculosis (casos por 100 personas/año) en los distintos grupos de tratamiento fueron de 3,48 en 6H, 4,63 en 3RH y 1,98 en 2RZ, con un riesgo relativo para tuberculosis en las pautas 6H y 3RH de 1,76 y 2,34, respectivamente, respecto a 2RZ.

CONCLUSIONES. En nuestro estudio la seguridad de la pauta 2RZ en el tratamiento de la ILT de la pauta 2RZ fue similar a la observada con las pautas 6H y 3RH, no observándose una mayor incidencia de hepatotoxicidad en pacientes que recibieron 2RZ.

Palabras clave: VIH. Tuberculosis. Quimioprofilaxis. Infección latente tuberculosa.

Randomized clinical trial investigating three chemoprophylaxis regimens for latent tuberculosis infection in HIV-infected patients

OBJECTIVE. To evaluate the adherence to, and safety of three chemoprophylaxis regimens for latent tuberculosis (TB) infection in HIV-infected patients with a positive tuberculin skin test.

PATIENTS AND METHODS. A randomized, comparative, open clinical assay was carried out in 316 HIV-infected patients in 12 Spanish hospitals. Patients were randomly assigned to one of three regimens, 108 to isoniazid for six months (6H), 103 to rifampin and isoniazid for three months (3RH), and 105 to rifampin and pyrazinamide for two months (2RZ). After completion of treatment, patients were followed-up for two years.

RESULTS. The period of observation following completion of treatment was 115, 108 and 101 person-years for 6H, 3RH and 2RZ, respectively. Twenty-seven percent of patients voluntarily abandoned chemoprophylaxis and 9.7% were withdrawn due to adverse side-effects or interactions. Seven patients were withdrawn due to hepatotoxicity (5 in 6H, 2 in 3RH and 0 in 2RZ). No appreciable differences were found among the three regimens. There were 11 cases of tuberculosis during follow-up. The TB rates (cases per 100 person-years) in the three treatment groups were 3.48 in 6H, 4.63 in 3RH and 1.98 in 2RZ. With respect to 2RZ, the relative risk for TB in the 6H and 3RH regimens was 1.76 and 2.34, respectively.

Estudio financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (expediente n.º: 94/0071).

Correspondencia: Dr. A. Rivero.
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: ariveror@saludalia.com

Manuscrito recibido el 1-6-2006; aceptado el 16-12-2006.

CONCLUSIONS. The safety of the 2RZ regimen for prophylaxis of latent TB infection in HIV patients was similar to that of the 6H and 3RH regimens. The incidence of hepatotoxicity was not higher in patients who received 2RZ.

Key words: HIV. Tuberculosis. Chemoprophylaxis. Latent tuberculosis infection.

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable. Uno de los elementos claves para su control es la identificación y tratamiento de aquellos sujetos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* y con riesgo para desarrollar enfermedad tuberculosa¹⁻³. Este aspecto resulta especialmente relevante en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que la probabilidad de progresión a tuberculosis es muy elevada⁴⁻⁸.

La eficacia de isoniazida (H) para prevenir el desarrollo de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH ha sido suficientemente contrastada⁹⁻¹², habiéndose demostrado que la administración diaria de isoniazida durante 12 meses (12H) reduce en un 83% la incidencia de tuberculosis⁴. Sin embargo se ha observado que estas pautas largas de tratamiento de la infección latente tuberculosa (ILT) pueden producir un considerable número de abandonos del tratamiento¹³. Por ello cabría esperar que pautas más cortas de tratamiento podrían disminuir las tasas de abandono del mismo.

En este contexto un estudio¹⁴ demostró que un régimen de 2 meses con rifampicina y pirazinamida (2RZ) era tan eficaz como la pauta de 12H, con tasas similares de toxicidad y mortalidad, pero con una tasa de cumplimiento significativamente mayor. Basándose en estos datos los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) inicialmente consideraron como pautas electivas para el tratamiento de la ILT en pacientes coinfectados, los regímenes diarios de 2RZ o 12H¹⁵. Sin embargo, la descripción de casos de hepatitis graves en pacientes no infectados por el VIH que recibían 2RZ en el curso del tratamiento de la ILT y la observación en un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo entre pacientes no infectados por el VIH de una mayor incidencia de hepatotoxicidad en el grupo de pacientes que recibieron 2RZ en relación a los que recibieron 6H¹⁶, hizo recomendar no utilizar 2RZ en pacientes no infectados por el VIH y plantear dudas sobre su recomendación en pacientes infectados por el VIH¹⁷.

Presentamos un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y multicéntrico cuyo objetivo ha sido determinar el grado de cumplimentación y la seguridad de 2RZ en comparación a otras 2 pautas cortas de tratamiento de la ILT en pacientes infectados por el VIH.

Pacientes y métodos

Diseño y población

El estudio se diseñó como un ensayo clínico controlado, abierto, aleatorio y multicéntrico; que fue llevado a cabo entre el 1 de junio de 1994 y el 31 de diciembre de 1998 en 12 hospitales públicos españoles, uno de ellos ubicado en Madrid y los otros 11 en Andalucía. El estudio fue autorizado por los Comités de Ética e Investigación Clínica de todos los hospitales participantes y se obtuvo el consentimiento infor-

mado por escrito de todos los sujetos seleccionados en el mismo. La aleatorización de los pacientes a cada rama del estudio se realizó en cada centro mediante tablas de aleatorización facilitadas por el centro coordinador. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: a) infección por el VIH confirmada por análisis inmunoenzimático (ELISA) y Western blot; b) edad comprendida entre 18 y 65 años; c) expectativas de vida superiores a 2 años, y d) reacción positiva a tuberculina.

El test de la tuberculina fue realizado en la cara volar del antebrazo izquierdo, con la técnica habitual de Mantoux, con 0,1 ml de tuberculina (2 UI de PPD RT-23). Se consideró positiva cualquier induración transversal mayor o igual a 5 mm. En los pacientes con reacción dudosa a la tuberculina (entre 1 y 4 mm) se repitió una semana después para evaluar el efecto *booster*. Los criterios de exclusión fueron: a) existencia de tuberculosis activa, b) antecedentes de tratamiento de tuberculosis o tratamiento de ILT previa, c) presencia de síntomas o de signos sugestivos de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar (fiebre de origen desconocido, linfadenomegalias, etc.), d) historia de hipersensibilidad a los fármacos en estudio (isoniazida, rifampicina o pirazinamida), e) concentraciones plasmáticas de aspartato-aminotransferasa y/o de alanino-aminotransferasa iguales o superiores al cuádruple de sus valores normales, de bilirrubina total superiores 2 mg/ml, y/o de creatinina superiores a 2 mg/ml, f) gestación y g) realización simultánea de otros tratamientos incompatibles con alguno de los fármacos utilizados en el estudio.

Aleatorización e intervenciones

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes 3 brazos de tratamiento: isoniazida durante 6 meses (6H), rifampicina más isoniazida durante 3 meses (3HR) y 2ZR. Los fármacos fueron autoadministrados diariamente por los propios pacientes, por vía oral, en las siguientes dosis: isoniazida: 5 mg/kg/día (máxima 300 mg/día); rifampicina: 10 mg/kg/día (máxima 600 mg/día); pirazinamida: 1.500 mg/día para los pacientes de peso inferior a 50 kg, 2.000 mg/día para los de peso comprendido entre 50 y 70 kg, y 2.500 mg/día para los de peso superior a 70 kg.

En todos los sujetos participantes se realizó un estudio basal que incluyó: historia clínica y epidemiológica, exploración física, radiografía de tórax, hemograma, concentraciones séricas de creatinina, nitrógeno ureico en sangre, ácido úrico, aspartato-aminotransferasa, alanino-aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, así como un recuento de linfocitos T CD4+.

Durante el período de tratamiento los pacientes fueron evaluados, con periodicidad quincenal en los primeros 2 meses y mensual posteriormente. En cada visita de evaluación se recogía el cumplimiento terapéutico, los posibles efectos adversos de los fármacos y se realizaba un hemograma y un estudio bioquímico de función hepática y renal.

La adherencia al tratamiento fue evaluada en cada revisión por el médico responsable mediante entrevista al paciente. Se definió el cumplimiento terapéutico como la toma de, al menos, el 80% de las dosis totales de los fármacos prescritos. Se suspendió el tratamiento cuando así lo desearon los pacientes o por cualesquiera de los siguientes motivos: aparición de efectos adversos grados III o IV atribuibles a los fármacos en estudio; aumento de las cifras de aspartato-aminotransferasa y/o de alanino-aminotransferasa al triple o más de sus valores basales; desarrollo de tuberculosis; o diagnóstico de enfermedades que hicieran aconsejable la interrupción del tratamiento.

Una vez finalizado el tratamiento de la ILT, se realizó un seguimiento clínico de los pacientes durante 2 años durante el cual se efectuó un estudio idéntico al basal cada 6 meses. En los casos sospechosos de tuberculosis se realizaron las exploraciones complementarias necesarias para llegar a un diagnóstico, incluyendo siempre tinciones de Ziehl-Neelsen y cultivos en medio de Löwenstein-Jensen en los fluidos o en los especímenes de los tejidos obtenidos. Si estos últimos resultaban positivos se procedía de forma sistemática a la tipificación de la micobacteria y a la realización de pruebas de sensibilidad de la misma.

Variables de valoración y seguimiento

Las variables de valoración del estudio fueron la suspensión del tratamiento por toxicidad o por cualquier otro motivo (interacciones me-

dicamentosas, abandono voluntario, etc.) y el desarrollo de tuberculosis activa. Se consideró como tuberculosis confirmada el aislamiento del *M. tuberculosis* de cualquier muestra, como tuberculosis probable la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en cualquier muestra sin confirmación o tipificación posterior en los cultivos, y como tuberculosis posible a la enfermedad clínicamente compatible y con respuesta al tratamiento antituberculoso.

Tamaño muestral y análisis estadístico

El estudio fue diseñado como estudio piloto con un tamaño muestral de 100 pacientes por rama de tratamiento. El análisis de variables continuas se realizó mediante la prueba de la t de Student o el test de Mann-Whitney. El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la chi cuadrado (χ^2) o el test de Fisher. La tasa de incidencia de tuberculosis/100 personas/año se calculó dividiendo los casos por la suma de los tiempos de seguimiento de cada sujeto. El riesgo relativo de desarrollo de tuberculosis se realizó mediante el cálculo de la razón de riesgo a través de una regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox.

TABLA 1. Características basales de los pacientes

	6H	3RH	2RZ	p
N	108	103	105	
Edad media	31,3	33,0	33,0	0,07
Sexo (% varones)	77	80	81	0,74
Linfocitos CD4+				
Mediana	466	492	522	0,15
Rango	22-1.680	129-1.665	43-1.440	
PPD (valor medio, mm)	16	15	15	0,55
Sida (%)	3,7	4,8	2,8	0,75
Práctica de riesgo (%)				
CDVP	71	78	80	0,21
CDVP + HMX	0,93	0	0	0,38
HMX	11,1	7,5	5,7	0,35
HTX	15,7	12,6	13,3	0,78
Transfusional	0,93	0	0	0,38
Otros/desconocido	0	0,97	0	0,35

6H: pauta de 6 meses con H; 3RH: pauta de 3 meses con RH;

2RZ: pauta de 2 meses con RZ; CDVP: consumo de drogas por vía parenteral; HMX: relaciones homosexuales; HTX: relaciones heterosexuales.

Resultados

Durante el período de selección fueron incluidos en el estudio 316 pacientes cuyas características basales, equiparables en los diferentes grupos de estudio se describen en la tabla 1. Tras la aleatorización 8 pacientes no iniciaron el tratamiento (dos por diagnóstico de tuberculosis activa, dos por embarazo, dos por tratamiento ILT previo, uno por seronegatividad al VIH y uno por abandono voluntario). No se apreciaron diferencias entre los grupos

de estudio en cuanto a pérdidas durante el período de tratamiento o durante el período de seguimiento (fig. 1). Un total de 4 pacientes en tratamiento con metadona, y asignados a regímenes que contenían rifampicina, abandonaron voluntariamente el estudio para evitar los ajustes en la dosis de metadona.

El período de observación tras la finalización del tratamiento fue de 115, 108 y 101 personas/año, respectivamente, para 6H, 3RH y 2RZ. Durante el seguimiento se produjeron 11 casos de tuberculosis (tabla 2): cuatro en el

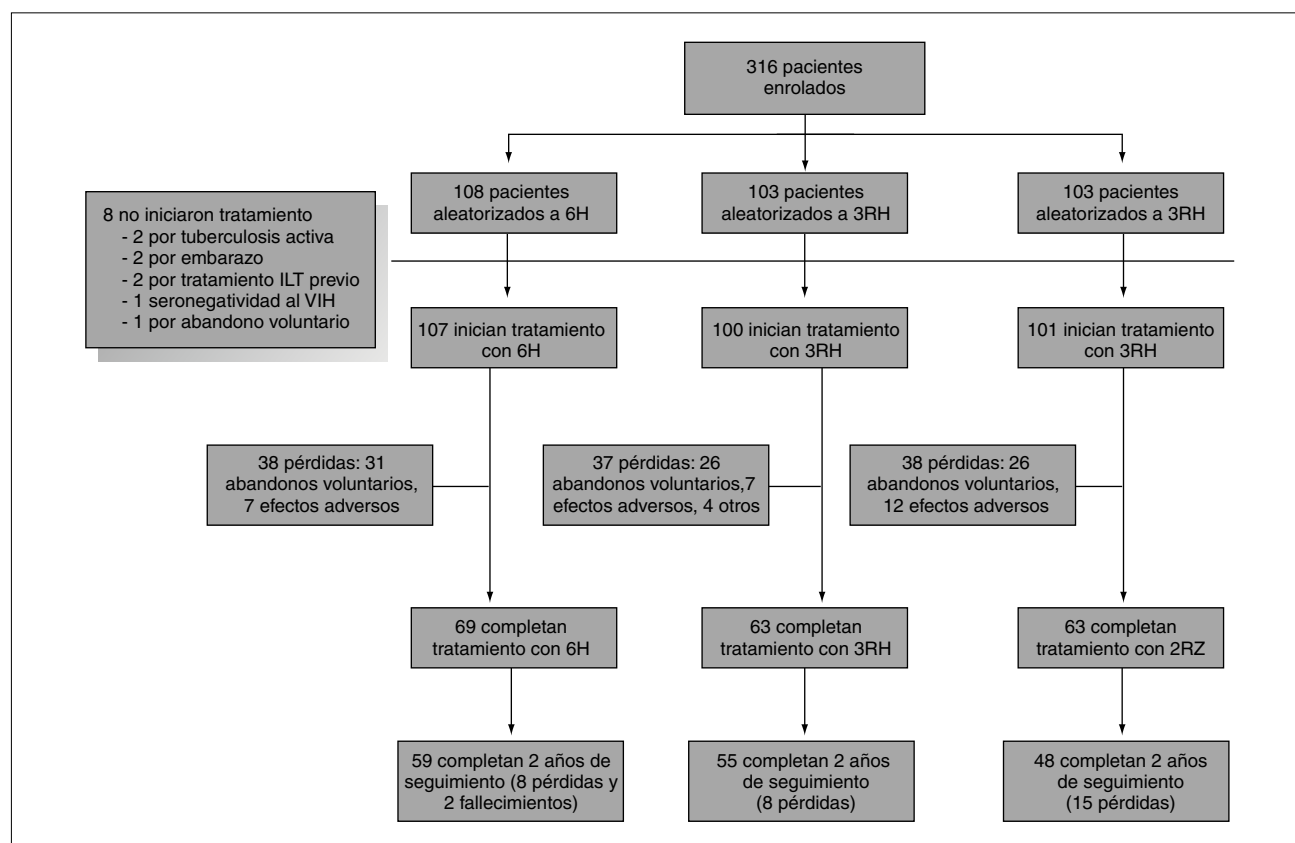


Figura 1. Desarrollo del estudio.

TABLA 2. Casos de tuberculosis. Riesgo relativo por grupo de tratamiento

	6H	3RH	2RZ	p
Observación personas/año	115	108	101	
Tuberculosis				
Confirmadas	2*	4**	1	0,33
Probables	2	0	0	0,33
Posibles	0	1	1	0,51
Totales	4	5	2	0,50
Tasa 100 pacientes/año	3,48	4,63	1,98	0,59
	Riesgo relativo			p
6H frente a 2RZ	1,76 (0,32-9,59)			0,69
6H frente a 3RH	0,75 (0,20-2,80)			0,74
3RH frente a 2RZ	2,34 (0,45-12,0)			0,45

*Un caso producido por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a isoniazida.

**Un caso producido por una cepa de *M. bovis* multirresistente.
6H: pauta de 6 meses con H; 3RH: pauta de 3 meses con RH;
2RZ: pauta de 2 meses con RZ.

TABLA 3. Efectos adversos que provocaron retirada del tratamiento

	6H	3RH	2RZ	p
Intolerancia digestiva	1	2	5	0,07
Exantema	1	3	6	0,12
Hepatotoxicidad	5	2	0	0,06
Gota	0	0	1	0,22

6H: pauta de 6 meses con H; 3RH: pauta de 3 meses con RH;
2RZ: pauta de 2 meses con RZ.

brazo 6H, cinco en el 3RH y dos en el 2RZ. En 7 casos se estableció el diagnóstico de tuberculosis confirmada, en dos de tuberculosis probable y en dos de tuberculosis posible. Los casos de tuberculosis aparecieron tras una media de 11,2 meses tras la finalización del tratamiento (rango 1-24; mediana 9 meses). Las tasas de tuberculosis en los distintos grupos fueron: 3,48 casos por 100 personas/año en el brazo 6H, 4,63 casos por 100 personas/año en el 3RH y 1,98 casos por 100 personas/año en el 2RZ. Los casos de tuberculosis y el riesgo relativo con el intervalo de confianza de los diferentes regímenes entre sí se recogen en la tabla 2.

En 26 pacientes se presentaron reacciones adversas que obligaron a retirar la medicación que se pueden observar en la tabla 3. En los 7 pacientes en los que se interrumpió el tratamiento por hepatotoxicidad, la interrupción de se realizó por elevación asintomática de las transaminasas, definida como un aumento de transaminasas superior a tres veces el valor basal. En ningún caso se apreció el desarrollo de hepatitis sintomática.

Ningún paciente falleció durante el período de tratamiento. Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento, uno por miocarditis por *Toxoplasma gondii* y otro por leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Discusión

La infección por el VIH ha sido considerada como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de tuber-

culosis activa en sujetos con infección latente por *M. tuberculosis*⁸. España es el país occidental con mayor tasa de coinfección VIH-*M. tuberculosis*¹⁸ con el agravante adicional de que la práctica principal de riesgo para el VIH es el consumo de drogas por vía parenteral (CDVP)¹⁹, y ésta, por sí misma, constituye uno de los factores de riesgo para una deficiente cumplimentación de cualquier terapia²⁰. Con estas peculiares circunstancias, adquiere un especial interés la investigación de nuevas pautas cortas de tratamiento de la ILT que pudieran ayudar a conseguir unas mejores tasas de cumplimentación. El objetivo del estudio ha sido evaluar el grado de cumplimentación, la tolerancia y la eficacia de 3 pautas cortas de tratamiento de la ILT en pacientes coinfectados por VIH y *M. tuberculosis*; 6H, 3RH y 2RZ.

La primera de las pautas evaluada ha sido 2RZ, que fue considerada por los CDC como una de las 2 pautas electivas de tratamiento de la ILT en pacientes infectados por el VIH (12H y 2RZ)¹⁶, desde que Gordin et al¹⁴, confirmando los resultados obtenidos en un estudio previo¹⁸, demostraron que no sólo era tan eficaz como la pauta de 12H sino que también mejoraba la tasa de cumplimentación (80 y 69%, respectivamente). Sin embargo, entre febrero y agosto de 2001 se comunicaron a los CDC 21 casos de hepatitis graves o fatales en sujetos sin infección por el VIH que recibían 2RZ como tratamiento de ILT. Ello hizo desaconsejar su uso en pacientes no infectados por el VIH¹⁷.

Los datos disponibles de seguridad y eficacia de la pauta 2RZ en el tratamiento de la ILT en pacientes infectados por el VIH proceden de ensayos clínicos controlados y no demuestran ni sugieren un aumento del riesgo de hepatitis grave entre pacientes que reciben 2RZ²¹. Por el contrario, un amplio ensayo clínico demostró que los pacientes que recibían 2RZ presentaban una menor incidencia de elevación de transaminasas que los que recibían 12H¹⁴. Tampoco se demostró mayor riesgo de hepatotoxicidad en 2 ensayos clínicos en los que se administró 2RZ en régimen de 2 dosis semanales^{4,18}, ni en un ensayo clínico controlado que en el que se evaluó la eficacia y seguridad de 2RZ en pacientes infectados por el VIH con anergia cutánea²².

En nuestro estudio tampoco se observa una mayor incidencia de hepatotoxicidad entre los pacientes que recibieron esta pauta. Ninguno de los pacientes que recibieron 2RZ interrumpieron el tratamiento por el desarrollo de hepatotoxicidad. Por lo tanto nuestro estudio, al igual que otros^{4,14,21,22}, no confirma las sospechas de que la pauta 2RZ pueda estar relacionada con una mayor incidencia de hepatitis graves en pacientes infectados por el VIH.

Entre pacientes sin infección por el VIH el régimen 6H, aunque ha demostrado ser capaz de reducir el riesgo de reactivación tuberculosa entre 60-90%^{7,23}, ha demostrado ser menos eficaz que 12H²⁴. Los estudios que han evaluado la eficacia de 6H han obtenido resultados discrepantes. Mientras que Whalen et al⁵ demostraron que disminuía en un 68% el riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes infectados por el VIH con ILT, en otro estudio de similares características, este régimen no demostró ser superior al placebo⁷. En otros estudios en cambio se ha demostrado la eficacia de 6H administrada dos veces por semana en pacientes con ILT^{6,21}.

La asociación 3RH, la tercera de las pautas evaluadas en este estudio, ha sido menos estudiada. Sin embargo, resulta especialmente interesante no sólo porque permitiría acortar el tiempo de tratamiento sino porque además faci-

litaría el uso combinado de ambos fármacos en el mismo compuesto farmacéutico lo que, probablemente, redundaría en una mejor adherencia. Este esquema proporcionó un nivel de protección similar al de 6H y permitió disminuir en un 60% el riesgo de tuberculosis frente al placebo en una amplia población de pacientes con ILT⁵. Otro estudio realizado en España²⁵, comparó 3RH con 12H aunque no pudo obtener resultados definitivos por incluir a un pequeño número de sujetos en su mayoría anérgicos (sólo el 35% eran reactivos a la tuberculina), de los que muy pocos llegaron a finalizar el tratamiento de la ILT.

En nuestro estudio el riesgo relativo de desarrollo de tuberculosis con las pautas de 6H y 3RH resultó 1,76 y 2,34 veces mayor que con la de 2RZ sin que dicha diferencia fuese estadísticamente significativa, aunque debido a la falta de poder estadístico del estudio no se pueden descartar diferencias clínicamente relevantes entre los grupos. Por otro lado el 8,4% de los pacientes incluidos en el estudio fueron retirados del mismo por efectos adversos sin que se apreciaran diferencias entre los 3 grupos. Estos resultados podrían sugerir que ambas pautas proporcionan un grado de protección y seguridad similar, y podrían ser útiles para prevenir la tuberculosis en estos pacientes. Sin embargo, nuestro estudio tiene diversas limitaciones que obliga a interpretar con cautela estos resultados. La principal limitación de nuestro estudio es que carece de la potencia suficiente para poder demostrar equivalencia entre las pautas evaluadas y por este motivo no permite obtener conclusiones al respecto. Por otro lado, en el diseño del estudio realizado en 1993-1994, no se tuvo en cuenta registrar del empleo de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Por ello el uso de TARGA durante el seguimiento no fue recogido prospectivamente y no ha sido posible evaluar su efecto en la incidencia de tuberculosis. Por último el porcentaje de abandonos del tratamiento fue elevado (27%) en cualquiera de las pautas empleadas y sin diferencia entre ellas.

Aunque diversos estudios han demostrado que la utilización de pautas cortas del tratamiento de la ILT puede incrementar su cumplimentación^{14,26-28}, también es conocido que el CDVP es factor de riesgo para la incorrecta adherencia a cualquier tratamiento^{11,17}. El alto porcentaje de abandonos observado en nuestro estudio pudiera estar en relación con la elevada proporción de pacientes CDVP incluidos en el mismo. Este hecho ha sido observado también en otros estudios realizados en nuestro país²⁵. El hecho de que incluso en las condiciones casi ideales de un ensayo clínico y utilizando pautas cortas del tratamiento de la ILT el porcentaje de pacientes que la finalizan sea bajo debería ser motivo de reflexión. Explorar nuevas estrategias que mejoren la cumplimentación del tratamiento de la ILT en sujetos con alto riesgo de abandono de la misma debe ser un objetivo prioritario para el control de la tuberculosis²⁹.

Por último alguno de los casos de tuberculosis detectados durante el seguimiento pudieran ser no atribuibles al fracaso de la pauta de tratamiento. En pacientes infectados por el VIH se ha descrito el desarrollo de tuberculosis por la rápida progresión de una reinfección reciente³⁰. Éste podría ser el probable mecanismo de la enfermedad en algún paciente, especialmente en un paciente que presentó tuberculosis producida por una cepa de *Mycobacterium bovis* multirresistente en el curso de un brote de tuberculosis multirresistente³¹.

In memoriam

Al Dr. Rafael Rey Durán amigo, maestro e impulsor del proyecto, en el que trabajó como investigador principal y que falleció antes de que éste viera la luz.

Agradecimientos

Al Dr. Agustín Gómez de la Cámara de la Unidad de Investigación del Hospital 12 de Octubre de Madrid por su ayuda en las valoraciones estadísticas.

Conflicto de intereses

No existe conflictos de intereses en ninguno de los autores del manuscrito.

Número de registro del Ensayo clínico: NCT0040254 (National Institutes of Health, Food and Drug Administration, USA).

Bibliografía

- Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1994;120:932-44.
- Moreno S, Cobo J. Las múltiples caras del control de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:279-80.
- Bran C, Gómez i Prat J, Cayla JA, García de Olalla P. Factors associated with latent tuberculous infection in immigrants less than 35 years old. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:322-5.
- Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression on HIV infection. *Lancet*. 1993;342:268-72.
- 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.
- Mwinga AG, 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.
- Hawken MP, Meme HK, Elliot LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*. 1997;11:875-82.
- WHO. Preventive Therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly Epidemiological Record*. 1999;74:46.
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*. 1999;13:501-7.
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989;320:545-50.
- Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS*. 1993;7:1345-9.
- Graham MNH, Galai N, Nelson KE, Astemborski J, Bonds M, Rizzo R, et al. Effect of isoniazid chemoprophylaxis on HIV-related mycobacterial disease. *Arch Intern Med*. 1996;156:889-94.
- Garzaro P, Herchline TE. Completion rates for preventive therapy for the Montgomery county combined health district tuberculosis clinic for the years 1988-1990 and 1995-97. En 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998, September 24-27, San Diego, USA (Abstract L-23).
- Gordin F, Chaisson RE, Miller C, García ML, Hafner R, Valdespino JL, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *JAMA*. 2000;283:1445-50.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR*. 1998;47(RR-20):1-58.
- Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al, for the Short-Course Rifampin and Pyrazinamide for Tuberculosis Infection (SCRIPT) Study Investigators. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide Compared with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:640-7.

17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal and severe liver 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.
18. De March-Ayuela P, García A. La evolución de la infección VIH/SIDA en los países desarrollados. Impacto sobre la tuberculosis. Med Clin (Barc). 1993; 100:187-93.
19. Cañas E, García FJ. Epidemiología de la infección por el VIH y SIDA. En: Pachón J, Pujol E, Rivero A, editores. La infección por el VIH: Guía Práctica. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2003. p. 37-54.
20. Pulido F, Iribarren JA, Kindelán JM, Moreno S. Diagnóstico y tratamiento de infecciones por micobacterias en pacientes con VIH/sida. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1998;16 Supl 1: 20-8.
21. 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.
22. Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, Lozano F, García MA, Díez F, et al. Ensayo clínico aleatorizado de tres pautas de quimioprofilaxis para prevenir tuberculosis en pacientes infectados por el VIH con anergia cutánea. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:287-92.
23. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Adv Tuberc Res. 1970;17:28-106.
24. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO. 1982;60:555-64.
25. Martínez E, Cuadra F, Solera J, Maciá MA, Geijo P, Sánchez PA, et al. Evaluación de dos pautas de QP tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc). 2000;115:161-5.
26. Álvarez-Mcleod AP, Walpole A, Fochler P. Two months of Rifampin (RIF) and Pyrazinamide (PZA) improve completion rate of tuberculosis (TB) infection treatment in a suburban Atlanta jail. En 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, September 17-20, Toronto, Canada (Abstract 1580).
27. Herchline TE, Miller MK. Targeted short course regimens improve adherence for the treatment of latent tuberculosis. En 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, September 17-20, Toronto, Canada (Abstract 1583).
28. Bock N, Rogers T, Tapia J, Herron G, DeVoe B, Geiter L. Acceptability of short-course rifampin and pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection among jail inmates. Chest. 2001;119:833-7.
29. Portilla J, Jordá P, Esteban J, Sánchez-Payá J, Merino E, Boixe V, y Grupo de Estudio Protocolo-INH. Tratamiento directamente observado de la infección tuberculosa latente: estudio comparativo de dos pautas con isoniazida. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:293-5.
30. Rivero A, Márquez M, Santos J, Pinedo MA, Esteve A, Samper S, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B. Clin Infect Dis. 2001;32:159-61.
31. Samper S, Martín C, Pinedo A, Rivero A, Blázquez J, Baquero F, et al. Transmission between HIV-infected patients of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. AIDS. 1997;11:1237-42.