

# Infección tuberculosa latente en población indigente. Comparación de dos pautas terapéuticas

Ignacio Sánchez-Arcilla<sup>a</sup>, José María Vilchez<sup>a</sup>, Manuel García de la Torre<sup>a</sup>, Xiomara Fernández<sup>a</sup> y Arturo Noguerado<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Ayuntamiento de Madrid. Madrid.

<sup>b</sup>Unidad de Aislamiento. Servicio de Medicina Interna V. Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Cantoblanco. Madrid. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** Comparar la adherencia y toxicidad de la pauta de isoniazida durante 6 meses con la pauta de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses en pacientes indigentes y marginales con diagnóstico de infección tuberculosa latente, como factores importantes para la adherencia al tratamiento.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado.

**RESULTADOS:** Se incluyó a 172 pacientes, de los que 117 (68%) vivían en albergues, 74 (43%) eran inmigrantes, 65 (37,7%) presentaban alcoholismo, 31 (18%) tenían antecedentes de convivencia previa con enfermos tuberculosos, 31 (18%) tenían conversión reciente y 72 (41,8%) presentaban factores de riesgo para hepatotoxicidad. Completó el tratamiento el 61,5% de los pacientes de la pauta con rifampicina y pirazinamida, frente al 28,2% de la pauta con isoniazida ( $p < 0,001$ ; *odds ratio* = 5,15 [2,34-11,35] ajustada por situación legal). Completó el tratamiento el 48,4% de los pacientes españoles o extranjeros con papeles, frente al 28,6% de los extranjeros sin papeles ( $p = 0,044$  en el análisis bivariante y  $p = 0,015$ ; *odds ratio* = 3,12 [1,24-7,85], en el análisis multivariante ajustado por tipo de tratamiento). Las diferencias de toxicidad no alcanzaron significación estadística (el 2,6% con la pauta de isoniazida frente al 7,7% con la pauta de rifampicina y pirazinamida).

**CONCLUSIONES:** La pauta de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses para el tratamiento de infección latente en pacientes indigentes tiene mayor adherencia que la de isoniazida durante 6 meses. En este estudio no se ha podido demostrar diferencias en la toxicidad.

**Palabras clave:** Tratamiento de la tuberculosis latente. Pauta corta. Hepatotoxicidad. Seguridad. Población sin techo.

Treatment of latent tuberculosis among homeless population. Comparison between two therapeutic approaches

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** We aimed to compare treatment adherence and toxicity of isoniazide (H) (6 months) compared with rifampicin (R) + pirazinamide (Z) (2 months) in homeless patients in latent tuberculous infection (LTBI).

**PATIENTS AND METHOD:** Randomized and controlled prospective study.

**RESULTS:** We included 172 patients (116 males and 56 females) with an age average of 42.3 (12.8) years; 31 (18%) had recent conversion and 72 (41.8%) had some risk factor of hepatotoxicity. Both bivariate and multivariate analysis ( $p < 0.001$ ; OR = 5.15 [2.34-11.35]) showed that the treatment was completed by 61.5% of patients administered the R+Z regimen, while it was completed only by 28.2% of those administered H for 6 months. Moreover, treatment was completed by 48.4% of Spanish or foreign patients with legal residence, while it was completed only by 28.6% of immigrant patients with no legal residence ( $p = 0.044$  in bivariate analysis).

**CONCLUSIONS:** The R+Z regimen for 2 months as treatment of LTBI in homeless patients displays a higher adherence than H for 6 months. There were no differences in toxicity.

**Key words:** Treatment latent tuberculosis. Short regimen. Hepatotoxicity. Safety. Homeless.

Correspondencia: Programa Municipal de Tuberculosis. Ayuntamiento de Madrid. Navas de Tolosa, 10. 28013 Madrid. España. Correo electrónico: psaludadulto@munimadrid.es

Recibido el 11-4-2003; aceptado para su publicación el 14-10-2003.

La enfermedad tuberculosa sigue aumentando en el mundo según la Organización Mundial de la Salud. Además, existen aproximadamente 1.700 millones de personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque el tratamiento de la enfermedad es prioritario para el control de la tuberculosis, también es esencial detectar y tratar a los pacientes con infección latente, sobre todo en países con baja incidencia. El tratamiento de la infección latente disminuye la probabilidad de desarrollar una enfermedad activa, con lo que se protege no sólo al propio individuo, sino también a la sociedad frente a la aparición de nuevos casos contagiosos. Dentro de los grupos de personas con elevado riesgo de pasar de infección a enfermedad se encuentran los indigentes, en los que se debe realizar la detección y el tratamiento de la infección latente.

El tratamiento de la infección latente por tuberculosis en el momento actual se basa en la administración de isoniazida durante 6 o 9 meses. Sin embargo, sigue habiendo dificultades en su implantación y adherencia además del riesgo de hepatitis. En un estudio de análisis de decisión coste-efectividad de la profilaxis con pautas cortas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se concluye que la pauta rifampicina más pirazinamida durante 2 meses –entre otras pautas– es barata, eficaz y segura<sup>1</sup>. Estudios realizados en pacientes con infección por el VIH presentan resultados con mejor adherencia y sin efectos hepatotóxicos<sup>2,3</sup>. Basándose en estos resultados, la American Thoracic Society (ATS) elaboró nuevas recomendaciones para la detección y el tratamiento de la infección tuberculosa latente, y entre las nuevas pautas incluyó la asociación de rifampicina y pirazinamida<sup>1</sup>.

El objetivo de este estudio fue comparar la adherencia y toxicidad de la pauta de isoniazida durante 6 meses con la de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses en pacientes indigentes y marginales.

## Sujetos y método

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado en personas indigentes recogidas

en diferentes albergues gestionados por el Ayuntamiento de Madrid y otras entidades privadas, así como por personas del mismo tipo que acudían a consultas médicas del Ayuntamiento de Madrid y diversas organizaciones no gubernamentales. A todos se les realizó la prueba de Mantoux y se les ofreció entrar en el estudio si el resultado era positivo.

Se excluyó a los pacientes alérgicos a alguno de los fármacos, además de a los que presentaban una hepatopatía grave, embarazo o edad menor de 17 años. El test cutáneo se realizó usando el método de Mantoux, inyectando de manera intradérmica 0,1 ml (2 U RT-23) de derivado de proteína purificada en la superficie anterior del antebrazo. La reacción se evaluó a las 48-72 h y se consideró positiva si la papila era mayor o igual a 5 mm<sup>4</sup>.

A las personas indigentes que acudían a cualquiera de los centros de estudio por cualquier motivo se les realizaron la historia clínica y exploración física, un cuestionario para recogida de datos y el test cutáneo. Si éste fue positivo, se realizó una radiografía de tórax y, si existía sospecha de enfermedad tuberculosa, se practicaron, además, baciloscopía y cultivo para micobacterias.

Se recogieron los siguientes datos: nombre y apellidos, edad, sexo, país de origen, tiempo de residencia en España, tipo de vivienda (albergue, piso, pensión, sin techo), situación económica (indigencia, pensión no contributiva, trabajo estable o inestable, prostitución, otros), situación legal (con o sin papeles), tuberculosis previa, Mantoux previo, profilaxis previa, hepatopatía conocida, enfermedad psiquiátrica, factores de riesgo como alcoholismo (definido como ingesta prolongada de más de 60 g/día), drogadicción actual o pasada, infección por el VIH, diabetes mellitus, neoplasias, gastrectomía, silicosis y tratamientos concomitantes.

A las personas indigentes con infección tuberculosa, independientemente de la edad, se les indicó de forma aleatoria profilaxis con isoniazida (300 mg/día durante 6 meses) o rifampicina (600 mg/día durante 2 meses) más pirazinamida (20 mg/kg/día durante 2 meses). Se informó a los pacientes verbalmente y por escrito de los posibles efectos adversos y de la realización de pruebas complementarias (con firma de un documento de consentimiento informado), analítica de sangre basal y después mensual. El tratamiento fue autoadministrado bajo supervisión mensual o más frecuentemente si aparecían síntomas o signos de toxicidad. Si las transaminasas se elevaron por encima de 5 veces sin síntomas o más de 3 veces su valor basal con síntomas de enfermedad hepática, se suspendió el tratamiento. La medicación se proporcionó gratuitamente y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado mediante regresión logística, y la variable dependiente fue haber completado o no el tratamiento. Se han realizado dos análisis: uno considerando todos los tratamientos asignados, y otro considerando sólo los tratamientos iniciados. Como variables independientes (posibles variables explicativas) se han analizado las siguientes: pauta de tratamiento, sexo, edad, nacionalidad, situación legal, vivienda, situación económica, alcoholismo, otra drogadicción y enfermedad psiquiátrica.

## Resultados

Las características de la población estudiada se muestran en la tabla 1 y los resultados en cuanto a finalización del tratamiento y efectos adversos, en la tabla 2. Una paciente inició tratamiento con rifampicina y pirazinamida y posteriormente cambió a isoniazida por intolerancia. Esta paciente aparece contabilizada en las columnas correspondientes a ambos tratamientos. Se asignaron 98 tratamientos en el grupo de españoles, de quienes lo iniciaron 72 y lo finalizaron 36 (50%). En el grupo de extranjeros sin papeles se asignaron 36 tratamientos, de los que se iniciaron 35 y se finalizaron 10 (28,6%); 25 (71,4%) pacientes no completaron el tratamiento asignado.

Por lo que se refiere al grupo de extranjeros con papeles, de los 23 tratamientos asignados, se iniciaron 21 y se finalizaron 9 (42,9%). No completaron el tratamiento asignado 12 sujetos (57,1%).

En el grupo en el que la situación no consta, se asignaron 15 tratamientos, de los cuales se iniciaron 14, se finalizaron 7 (50%) y no se completaron 7 (50%).

Tomando como población a los pacientes que iniciaron el tratamiento y como variable dependiente haberlo completado o no, aparecen como variables predictoras con significación estadística las siguientes: a) tipo de tratamiento: completó el tratamiento el 61,5% de los pacientes que tomaron rifampicina más pirazinamida, frente al 28,2% de los que tomaron

isoniazida ( $p < 0,001$ , tanto en el análisis bivariante como en el multivariante ajustado por situación legal), y b) situación legal: completó el tratamiento el 48,4% de los pacientes españoles o extranjeros con papeles frente al 28,6% de los extranjeros sin papeles ( $p = 0,044$  en el análisis bivariante,  $p = 0,015$  en el multivariante ajustado por tipo de tratamiento). Las *odds ratio* ajustadas fueron 5,15 (2,34-11,35) para el tipo de tratamiento y 3,12 (1,24-7,85) para la situación legal. El resto de las variables no fueron significativas, y sólo quedó próxima a la significación la variable nacionalidad (español frente a extranjero,  $p = 0,106$  en el análisis bivariante,  $p = 0,074$  en el multivariante ajustado por tipo de tratamiento).

Tomando como población a los pacientes a los que se asignó tratamiento (aunque no llegaran a iniciar) y como variable dependiente, igual que en el caso anterior, haberlo completado o no, sólo muestra significación estadística como variable predictora el tipo de tratamiento: lo completaron el 47,6% de los pacientes a los que se asignó rifampicina más pirazinamida, frente al 24,7% de aquellos a los que se asignó isoniazida ( $p = 0,002$ ).

Las diferencias entre ambas pautas en cuanto a la aparición de toxicidad no alcanzaron significación estadística. Cinco pacientes sufrieron hepatitis tóxica con la pauta de rifampicina y pirazinamida, uno de ellos fue una hepatitis fulminante, frente a 2 con la pauta de isoniazida.

De los 7 casos de hepatitis tóxica, todos aparecieron en los primeros 2 meses de tratamiento. Cuatro ocurrieron en el primer mes y 3 en el segundo. Con excepción del caso de hepatitis fulminante, los 6 casos restantes remitieron al suspender el tratamiento. Del caso de hepatitis fulminante no ha sido posible obtener datos sobre su evolución y pronóstico tras su ingreso hospitalario.

## Discusión

Los resultados aportados en este estudio sobre el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en pacientes indígenas indican que la pauta de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses tiene significativamente mayor adherencia que la de isoniazida durante 6 meses. Aunque la hepatotoxicidad fue más frecuente con la pauta de rifampicina y pirazinamida, la diferencia no alcanza significación estadística.

La indigencia y marginalidad son factores importantes en el mantenimiento de la tuberculosis, dada la escasa adherencia tanto al tratamiento de la enfermedad como de la infección latente. En España se desconocen tanto el número de personas indígenas como la prevalencia de infección tuberculosa. Sin embargo, en la

TABLA 1

### Características generales

Variables	Total	Isoniazida	Rifampicina y pirazinamida
Pacientes, n (%)	172	89	84
Mujeres, n (%)	56 (33)	35 (62,5)	22 (39,2)
Varones	116 (67)	54 (46,5)	62 (53,4)
Edad media (DE), años	42,3 (12,8)	41,4 (12,7)	43,8 (12)
Nacionalidad, n (%)			
España	98 (57)	49	49
Inmigrantes	74 (43)	40	35
Situación de los inmigrantes, n (%)			
Con papeles	23 (13,4)	13	10
Sin papeles	36 (20,9)	18	18
Desconocido	15 (8,7)	9	7
Vivienda, n (%)			
Albergue	117 (68)	61	56
Piso	46 (26,7)	23	24
Pensión	7 (4,1)	4	3
Calle	1 (0,6)	0	1
Desconocido	1 (0,6)	1	0
Factores riesgo TB, n (%)			
Algún factor	105 (61)	55	50
Alcoholismo	65 (37,7)	31	34
Contacto TB	31 (18)	15	16
Test previo negativo	31 (18)	15	16
Diabetes mellitus	7	3	4
Drogas	6	4	2
Gastrectomía	4	2	2
VIH	2	1	1
Neoplasias	1	0	1
Factores riesgo hepático, n (%)			
Algún factor	72 (41,8)	35	37
Alcoholismo	65 (37,7)	31	34
GOT o GPT > 65 U/l	(10)	5	5
VHC positivo	(10)	7	3
Hepatopatía conocida	(4)	3	1
Tratamientos asociados, n (%)			
Psicofármacos	(20)	9	11
Otros	(18)	9	9

TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; AST: aspartatoaminotransferasa; ALT: alaninaminotransferasa.

TABLA 2

### Resultados del tratamiento y efectos adversos

Variables	Total	Isoniazida	Rifampicina y pirazinamida
No inician	30 (17,4)	11 (12,4)	19 (22,6)
Inician	142 (82,6)	78 (87,6)	65 (77,4)
Completan	62 (36)	22 (24,7)	40 (47,6)
No completan	80 (46,5)	56 (62,9)	25 (29,8)
Abandono	11 (6,4)	5 (5,6)	6 (7,1)
Intolerancia	7 (4,1)	4 (4,5)	4 (4,8)
Pérdida	62 (36)	47 (52,8)	15 (17,9)
Efectos adversos			
Hepatitis	7 (4)	2 (2,6)	5 (7,7)
Otros	9	4	5

Los datos se expresan como n (%).

Comunidad de Madrid el porcentaje de tuberculosis asociada a la situación de riesgo de indigencia y chabolismo se ha mantenido en los últimos 5 años en alrededor del 4%<sup>4</sup>. En un albergue de Estados Unidos, en 1990<sup>5</sup>, después de detectar un caso índice, el 40% de los indigentes tenían test cutáneo positivo (> 10 mm). Se recomendó profilaxis con isoniazida, pero sólo un 22% completó el tratamiento. Otros estudios indican unas cifras similares con esta pauta –entre un 26 y un 49%– incluso con adición de incentivos para favorecer la adherencia<sup>5</sup>.

Desde las recomendaciones de la ATS del año 2000, que reconocieron la utilidad de la pauta de rifampicina y pirazinamida en el tratamiento de la infección tuberculosa latente<sup>1</sup>, han aparecido algunos estudios con varios casos de hepatotoxicidad grave, incluso mortal<sup>6</sup>. Debido a ello, la ATS recomienda que, si se utiliza esta pauta, hay que seguir de cerca al paciente<sup>1,6</sup>. Llama la atención este aumento de casos en personas no infectadas por el VIH, sobre todo si los comparamos con los datos iniciales obtenidos en pacientes con infección por el VIH, que ofrecían una incidencia de hepatitis tóxica más baja, entre el 0 y el 1,4%<sup>2,3</sup>. Asimismo, la incidencia fue también baja en pacientes encarcelados, del 1 al 1,7%<sup>7</sup>.

Recientemente se han publicado varios estudios con diferencias notables en las cifras de adherencia y toxicidad. Stout et al<sup>8</sup> analizan a 114 pacientes con infección tuberculosa latente a los que tratan durante 2 meses con rifampicina y pirazinamida. El 65% de los casos fueron indigentes y el 17%, alcohólicos. Un 65% de los pacientes terminó el tratamiento (el 71% en el grupo de indigentes). En cuanto a la toxicidad, detectaron un 3,5% de hepatitis confirmada y un 1,8% de hepatitis sospechada. Todos los pacientes con hepatitis consumían alcohol. No hubo fallecimientos ni los pacientes requirieron en ningún momento hospitalización.

Llaman también la atención los datos de Jasper et al<sup>9</sup>, quienes compararon prospectivamente en 589 pacientes la pauta clásica con isoniazida con la combinación de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses en pacientes con infección tuberculosa latente. La mayoría de sus pacientes eran indigentes, de los que el 61% completó el tratamiento frente al 57% de los pacientes, respectivamente. Los datos de toxicidad ofrecieron unas cifras de hepatotoxicidad del 26% en los casos de rifampicina y pirazinamida frente a un 16% en los tratados con isoniazi-

da. Sin embargo, al analizar sólo los casos de hepatotoxicidad grave (grado 4) la incidencia se redujo al 7,7% frente al 1,1% del grupo de isoniazida; estos datos resultaron estadísticamente significativos. El 5,85% de los pacientes tratados con rifampicina y pirazinamida tuvo que abandonar el tratamiento por toxicidad, frente al 1% de los tratados con la pauta clásica. Al analizar los datos de forma global, el riesgo relativo de mayor toxicidad fue de 1,77 para la hepatotoxicidad en general y de 7,75 para la hepatotoxicidad grave.

Finalmente, en el estudio de McNeill et al<sup>10</sup> se objetiva una mejora en la adherencia al tratamiento al utilizar rifampicina y pirazinamida (71%), frente a la conseguida con la pauta clásica (59%); sin embargo, los datos no tienen significación estadística ( $p = 0,07$ ). Como en los estudios anteriores, encuentran mayores cifras de toxicidad con rifampicina y pirazinamida (el 13 frente al 4%). Un 5% de los casos de hepatitis fueron graves, pero después de implementar medidas intensivas de control de los pacientes no volvió a haber casos de toxicidad grave. En sus conclusiones justifican el uso de pautas cortas para mejorar la adherencia, pero con vigilancia intensiva de los pacientes.

En nuestra población el porcentaje de los pacientes que completan el tratamiento con la pauta de rifampicina y pirazinamida es similar al de las poblaciones de los casos comentados. Sin embargo, nuestras cifras en los pacientes con el tratamiento clásico son bastante más bajas que las descritas en los artículos recientes. Las causas no están claras, pero el tipo de población (todos indigentes), la mayor duración de la pauta clásica y el difícil control prolongado de esta población en nuestro medio muy probablemente desempeñen un papel importante. Las principales limitaciones de nuestro estudio se centran en el tema de la toxicidad. Ha sido relativamente bajo el número de pacientes que terminaron el tratamiento para poder valorar mejor los efectos adversos. Tampoco hemos podido controlar, dadas las características de esta población, la ingesta de alcohol para poder discriminar mejor su repercusión en la toxicidad hepática. Sin embargo, esta situación se parece más a la realidad cotidiana que, por ejemplo, la que recogen los estudios realizados en población carcelaria, en la que en teoría no se produce la ingesta de alcohol<sup>7</sup>.

En conclusión, nuestros datos apoyan la idea de que en los pacientes indigentes, en los que el control es difícil, la pauta de

tratamiento de la infección tuberculosa latente con rifampicina y pirazinamida durante 2 meses consigue unas cifras de adherencia mucho mejores que los de la pauta clásica con isoniazida. Por otra parte, nuestros datos no presentan diferencias significativas en cuanto a las cifras de toxicidad, aunque, al igual que otros autores, también recomendamos un control más estricto en los pacientes tratados con esta combinación.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Isabel Corella Monzón su participación en la realización del análisis estadístico de este estudio.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221-47.
- Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, De Lourdes GM, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
- Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
- Documento técnico de Salud pública 64. Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid, 2001.
- Nazar-Stewart V, Nolan CM. Results of a directly observed intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:57-60.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2001. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations –United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733-5.
- Bock NN, Rogers T, Tapia JR, Herron GD, DeVoe B, Geiter LJ. Acceptability of short-course rifampin and pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection among jail inmates. *Chest* 2001;119:833-7.
- Stout JE, Engemann JJ, Cheng AC, Fortenberry ER, Hamilton CD. Safety of 2 months of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis [en prensa]. *Am J Respir Crit Care Med*.
- Jasper 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.
- McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. Improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-6.