

10 Años innovando en el tratamiento de la infección tuberculosa latente: comparación entre pautas estándar y pautas cortas en tratamiento directamente observado¹

G López*, M Wood**, FJ Ayesta***

*Centro Penitenciario de Bilbao; **Centro Penitenciario El Dueso;

***Departamento de Farmacología de la Universidad de Cantabria

RESUMEN

Objetivos: El objetivo principal del estudio fue comparar la aceptación, adherencia, tolerancia y seguridad de varias pautas cortas para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TIT), frente a una estándar de 9 meses, en tratamiento directamente observado (TDO) y confrontarlas con resultados previos de una pauta estándar en tratamiento autoadministrado por el paciente.

Pacientes y métodos: Estudio longitudinal retrospectivo realizado en un centro penitenciario de tamaño medio. El período de inclusión abarcó 10 años, de enero de 2000 a diciembre de 2009. Se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y los recogidos en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Medio Penitenciario. Se utilizaron 4 pautas de TIT según la preferencia del paciente y posibles interacciones con otros tratamientos. La pauta incluía isoniazida (H) en dosis de 300 mg/día 9 meses (9H), la pauta II rifampicina más pirazinamida durante 2 meses 2 veces por semana, (2R₂Z₂) la pauta III rifampicina más isoniazida durante 3 meses (3RH) y la pauta IV rifampicina durante 4 meses (4R). Se administró el tratamiento de forma estricta en TDO por el personal de enfermería.

Resultados: Se incluyen 902 pacientes, aceptando el tratamiento 810 (89,80%), distribuidos de la siguiente forma: 400 en la pauta 9H, y 410 con las pautas cortas (316 en la pauta 2R₂Z₂, 82 en la pauta 3RH y 12 en la pauta 4R. No aceptaron el TIT 92 (10,20%) pacientes.

Finalizaron el TIT 271 (67,75%) con 9H, y 314 (76,60%) con las pautas cortas. Finalizaron con 2R₂Z₂, 232 pacientes (73,42%), con 3RH 70 (85,40%) y 12 (100%) con 4R.

No finalizan el TIT con la pauta 9H 129 (32,25%) pacientes por los siguientes motivos (63 por abandono voluntario, 35 por reacciones adversas, 26 por libertad o traslado, 2 por causa desconocida, 1 por enfermedad tuberculosa en un paciente VIH- y 1 por suicidio). No finalizan el TIT con las pautas cortas 96 (23,41%) pacientes, por los siguientes motivos (36 por abandono voluntario, 54 por reacciones adversas, 1 por libertad o traslado, 3 por causa desconocida, 1 por brote psicótico en enfermo psiquiátrico y 1 por hepatitis aguda no filiada).

Se aprecian diferencias significativas en las tasas de finalización del TIT al comparar la pauta estándar 9H y las pautas cortas. Se observa una mayor probabilidad de finalización, estadísticamente significativa, con las pautas cortas: p: 0,006; Odds Ratio: 1.56 (LC95%: 1.14-2.12).

Esta diferencia en la finalización se debe a que la pauta 9H presenta un mayor número de abandonos voluntarios sin motivo aparente (p: 0.002; OR: 2.03 [1.30-3.15]) y un mayor número de abandonos por conducción a otro centro o libertad (p<0,0001; OR 30.22 [4.07-224.29]), sin encontrarse diferencias significativas en los abandonos por reacciones adversas entre la pauta 9H y el conjunto de pautas cortas.

La pauta 2R₂Z₂ presenta una mayor probabilidad de presentar abandonos por reacciones adversas (p: 0.006; OR: 1,87 [(1,21-2,88)]) que el resto de pautas.

Conclusión: Se observa una mayor aceptación para iniciar el tratamiento en todas las pautas TDO. Las pautas cortas 3RH, 2R₂Z₂ y 4R favorecen una mejor adherencia, con tasas de abandonos significativamente inferiores a la pauta 9H en el tratamiento de la infección tuberculosa latente. La tolerancia y la seguridad de las pautas cortas fue muy similar a la estándar 9H, encontrando un porcentaje significativamente superior de efectos adversos con la pauta 2R₂Z₂ respecto a todas las demás.

Nuestros datos apoyan la seguridad y adherencia de una pauta corta 3RH en TDO para el tratamiento de la infección latente tuberculosa y su preferencia frente a isoniácida en el medio penitenciario debido a una mayor tasa de finalización de los tratamientos.

(1): Artículo ganador del V Premio de Investigación en Sanidad Penitenciaria 2010.

La administración de TIT en TDO consigue un alto porcentaje de aceptación y finalización del tratamiento en el medio penitenciario mejorando significativamente los resultados previos obtenidos anteriormente en un estudio transversal del medio penitenciario y los obtenidos en nuestro centro en tratamiento autoadministrado.

Palabras clave: infección tuberculosa latente; prueba de tuberculina; terapia por observación directa; adhesión al tratamiento; tolerancia; seguridad; prisiones; España.

10 YEARS OF INNOVATION IN THE TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: A COMPARISON BETWEEN STANDARD AND SHORT COURSE THERAPIES IN DIRECTLY OBSERVED THERAPY

ABSTRACT

Objectives: The main aim of the study is to compare the acceptance, adherence, tolerance and safety of short course therapies in comparison to a standard 9 month treatment for latent tuberculosis infection (LTBI) in directly observed therapy (DOT) and contrast this with previous results from a standard therapy in patient self-administered treatment.

Materials and methods: Retrospective longitudinal study carried out at a medium sized prison. Period of inclusion covers 10 years, from January 2000 to December 2009. The *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) inclusion and exclusion criteria were used, as well as the ones included in the Program for Tuberculosis Prevention and Control in the Prison Environment. 4 LTBI therapies according to the preference of the patient and possible interactions with other treatments were utilised. Therapy I consisted of isoniazid (H) in doses of 300 mg/day for 9 months (9H), therapy II with rifampicin for 2 months, twice a week, (2R₂Z₂) therapy III with rifampicin and isoniazid for 3 months (3RH) and therapy IV with rifampicin for four months (4R). Treatment was administered under strict DOT conditions by nursing staff.

Results: 902 patients were included, of which 810 accepted the treatment (89.90%), distributed as follows: 400 in the 9H therapy, and 410 with short course therapies (316 in the 2R₂Z₂, 82 in the 3RH therapy and 12 in the 4R therapy). 92 patients (10.20%) did not accept LTBI therapy, 271 patients (67.75%) concluded the LTBI treatment with 9H, and 314 (76.60%) with short courses. 232 patients (73.42%) concluded the 2R₂Z₂, 85.40% with the 3RH 70 therapy and 12 (100%) with the 4R treatment.

129 patients (32.25%) did not complete the LTBI 9H therapy (63 due to voluntary withdrawal, 35 due to adverse reactions, 26 for release or transfer, 2 for unknown reasons, 1 due to tuberculosis in a HIV- patient and 1 due to suicide). 96 patients (23.41%) did not conclude the short course therapies (36 due to voluntary withdrawal, 54 due to adverse reactions, 1 due to release or transfer, 3 for unknown reasons, 1 due to a psychotic episode, and 1 due to hepatitis of unknown aetiology).

Significant differences could be discerned in the LTBI therapy conclusion rates when comparing the standard 9H and short course therapies. A greater, statistically significant, probability is observed with the short course therapies: p: 0.006; Odds Ratio: 1.56 (LC95%: 1.14-2.12).

This difference is a result of the 9H therapy presenting a greater number of voluntary withdrawals for no apparent reason (p: 0.002; OR: 2.03 [1.30-3.15]) and a greater number of withdrawals as a result of transfers to another prison or release (p<0.0001; OR 30.22 [4.07-224.29]), with no significant differences being found in withdrawals for adverse reactions between the 9H therapy and the short course treatments as a whole.

The 2R₂Z₂ therapy shows a higher probability of withdrawals for adverse reactions (p: 0.006; OR: 1.87 [(1.21-2.88)]) than the other therapies.

Conclusion: Greater acceptance of initiating therapy was observed in all the DOT therapies. The 3RH, 2R₂Z₂ and 4R short course therapies favoured better adherence, with significantly lower ratios of withdrawal than the 9H therapy for the treatment of latent tuberculosis infection. Tolerance and safety of the short course therapies was very similar to the standard 9H treatment, with a significantly higher percentage of adverse reactions in the 2R₂Z₂ therapy in comparison to others.

Our data backs up the safety and adherence of a short course 3RH therapy in DOT for treating latent tuberculosis infection and its preferential use in the prison environment in comparison to isoniazid due to the greater number of patients concluding treatment.

The administration of LBTI therapy in DOT achieves a high percentage of acceptance and conclusion of treatments in prison, significantly improving on the previous results in a cross-sectional study of the prison environment and others obtained at our centre in self-administered treatment.

Key words: latent tuberculosis; tuberculin test; directly observed therapy; medication adherence; permissiveness; safety; prisons; Spain.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable. El Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de II. PP¹. ha conseguido priorizar la detección de casos de enfermedad tuberculosa, la disminución de los mismos y lograr tasas de curación elevadas, por lo que la siguiente estrategia debe dirigirse al tratamiento de la infección tuberculosa latente. Una persona con infección tuberculosa es aquella que alberga una infección latente por *Mycobacterium Tuberculosis*. Una característica especial de la tuberculosis (TB) es que antes del desarrollo de la enfermedad, puede existir un período de infección latente de duración variable (de pocas semanas a toda la vida), durante el cual los bacilos no se reproducen, la persona no está enferma y no transmite la enfermedad. El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TIT) tiene como objetivo fundamental prevenir el desarrollo de la enfermedad tuberculosa en una persona previamente infectada.

España y sus centros penitenciarios presentan una de las incidencias más elevadas de infección VIH en los países europeos y el más afectado por el SIDA. Diferentes estudios han determinado la incidencia anual de TB en ausencia de tratamiento de la infección tuberculosa latente en coinfectados por el VIH y el *M.tuberculosis*, situándose entre un 3% y un 16%^{2,3}. Igualmente otros factores de riesgo como los contactos de enfermos tuberculosos, los convertidores, la diabetes, malnutrición, alcoholismo, la prevalencia de usuarios de drogas por vía parenteral, etc., favorecen el desarrollo de la enfermedad tuberculosa de forma especial en un medio de riesgo como el penitenciario.

La eficacia del TIT viene determinada por varios factores entre los que destaca la eficacia farmacológica de la pauta empleada, el riesgo de padecer tuberculosis en el colectivo a intervenir, y la adherencia⁵. Dependiendo de estos tres factores la efectividad varía enormemente, de tal forma que en algunos casos se justifique el tratamiento y en otros no. Así, si el riesgo de padecer tuberculosis de los infectados es bajo (5%) y la adherencia al TIT es también baja (30%), aunque la eficacia de la pauta farmacológica sea elevada (80%), la efectividad operacional será baja y para prevenir un caso de TB será necesario administrar TIT a alrededor de 100 infectados. En este caso estarían los colectivos de riesgo bajo de padecer tuberculosis. Por el contrario en aquellos colectivos de infectados con riesgo elevado de padecer tuberculosis (30%) si conseguimos una adherencia un poco mas alta (50%) y utilizamos la misma eficacia en la pauta farmacológica (80%) la efectividad operacional se dispara y sólo será necesario

administrar TIT a muy pocos infectados (unos 8 pacientes) para evitar un caso de tuberculosis entre ellos. Por último, si tomamos la misma población de riesgo de padecer tuberculosis (30%) con la misma eficacia de la pauta (80%) pero elevamos la adherencia (80%) sólo sería necesario tratar a muy pocos infectados (5) para evitar un caso de tuberculosis.

En definitiva, el TIT va a depender de tres factores, de los que el primero, la pauta farmacológica empleada, va a permanecer estable y el segundo, el riesgo de padecer TB puede ser estimado entre los diferentes colectivos de riesgo, por lo que al menos se debe intervenir en los de alto riesgo. Donde más se puede trabajar para mejorar la efectividad operacional del TIT es en la adherencia al tratamiento.

A pesar de que se ha demostrado la extraordinaria importancia de la adherencia al TIT, no están documentadas muchas experiencias en TDO⁶ ya que históricamente se ha realizado de forma auto-administrada por los pacientes, tanto en el medio penitenciario como fuera de él, lo que ha derivado en una baja adherencia a las pautas normalmente utilizadas debido principalmente a la escasa percepción de enfermedad por parte de los infectados, a la larga duración del tratamiento y al perfil del recluso en el medio penitenciario.

El perfil social del recluso español en el año 2000 es el de una persona joven, con antecedentes de consumo de tóxicos en más de la mitad de los casos, frecuentes enfermedades infecciosas, trastornos psiquiátricos, desarraigo social y numerosas negativas a tratamientos con escasa adherencia a los mismos. En los últimos años este perfil se está modificando, observándose una menor incidencia de usuarios de drogas intravenosas entre los nuevos ingresos. Además, en este medio, no es infrecuente la interrupción de los tratamientos ya sea por las conducciones o traslados entre centros y por la puesta en libertad, un hecho que con frecuencia provoca la suspensión del tratamiento antes de su finalización por una escasa coordinación con los dispositivos de salud comunitarios.

Según se registró en el Estudio Transversal sobre Sanidad Penitenciaria⁷ realizado por la Subdirección General de Sanidad Penitenciaria en 1998, inician el TIT el 54,1% de los internos en los que se indica, y la finalizan el 48,6% de aquellos que la inician. En nuestro Centro Penitenciario se registró la información sobre el TIT entre 1990 y 1998 obteniéndose unos porcentajes de aceptación a iniciar el TIT del 73% (se negaron 27%) y finalización del mismo de un 40% de los que lo iniciaron. El tratamiento se realizó con isoniazida 6 meses (6H) autoadministrado semanal. Estos datos coinciden con otros estudios^{8,9,10} en los que se incluyeron una elevada proporción de UDVP,

realizados fuera del medio penitenciario con un alto porcentaje de abandonos.

El mayor problema para el cumplimiento del TIT ha sido las escasas alternativas al prolongado régimen de 6-9-12 meses con isoniacida (H). Frente a la pauta clásica de 6-9-12 meses con isoniacida (H) un estudio¹¹ demostró que un régimen con rifampicina y pirazinamida era tan eficaz como aquellas, con tasas similares de toxicidad y mortalidad, pero la descripción de casos graves de hepatitis en pacientes no infectados por el VIH que recibían 2RZ y una mayor incidencia de hepatotoxicidad en el grupo de pacientes que recibieron 2RZ en relación con los que recibieron 6H¹² hizo recomendar la no utilización de 2RZ en pacientes no infectados por el VIH y plantear dudas sobre su recomendación en pacientes infectados por el VIH. Diferentes estudios^{13,14} han demostrado que otras pautas cortas se pueden emplear con un grado de eficacia y seguridad similar a la pauta estándar. Estas pautas cortas consisten en la administración durante tres meses rifampicina e isoniazida (3RH) o cuatro meses rifampicina (4R).

Las pautas cortas presentan la ventaja de su brevedad, por lo que casi siempre son escogidas por los pacientes. Los inconvenientes son en algún caso el elevado número de pastillas que se ingieren en cada toma, las interacciones de la rifampicina con el TAR y la metadona y el hecho de que una menor adherencia pueda contribuir a un fracaso de la actividad preventiva por lo que se considera que las pautas cortas deben ser administradas en el medio penitenciario siempre en TDO.

Con la utilización de estas pautas de tratamiento más cortas y con un efecto similar en cuanto a la prevención de la tuberculosis, se espera un aumento de la adherencia y por tanto de eficacia en el tratamiento de la infección latente. Este estudio pretende analizar el grado de aceptación de estas pautas, su tolerancia, la seguridad, su eficacia en comparación con la pauta 9H y observar si pueden mejorar los resultados previos de finalización del TIT en el medio penitenciario mediante el TDO.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se diseñó como un estudio longitudinal retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico en un centro penitenciario de penados con una población media de 516 internos. Analizamos un período total de 10 años entre el 1 de enero de 2000 hasta diciembre de 2009. Se estudió la base de datos Access del centro y los historiales clínicos de todos los internos que estuvieron ingresados durante esos 10 años. Se incluyó a 902 pacientes que tuvieron indicación de

tratamiento de infección tuberculosa latente o quimioprofilaxis primaria.

El test de tuberculina fue realizado con la técnica de Mantoux, con 0,1 ml de tuberculina (2 UI de PPD RT-23). Se consideraron como criterios de positividad al Mantoux:

- Valores de PPD \geq 5 mm, independientemente del estado vacunal.

Se consideraron como criterios de conversión:

- Incremento del PPD $>$ 5 mm en los contactos de un caso infeccioso y en todos los internos con algún factor de riesgo para el desarrollo de la TB.

Se investigó el Efecto Booster a todos los internos con reacción negativa al primer PPD.

Se ofrecieron las pautas de forma priorizada, estableciéndose las siguientes categorías:

- Prioridad alta: Contactos de un caso bacilífero con alto riesgo de transmisión y pacientes VIH+.
- Prioridad media: Personas con factores de riesgo para TB, convertidores recientes, portadores de lesiones fibróticas y contactos con PPD+ previo y sin factores de riesgo.
- Prioridad baja: Personas sin ningún factor de los anteriores, menores de 35 años y sin factores de riesgo de toxicidad hepática.

Los criterios de exclusión fueron:

- Haber sido tratado de tuberculosis previamente.
- Haber realizado TIT previo completo, salvo en VIH+, niños o haber sufrido una exposición muy intensa.
- Presencia de signos o síntomas sugestivos de TB.
- Historia de hipersensibilidad a los fármacos.
- Concentraciones elevadas de transaminasas $>$ 5 veces los valores normales.

INTERVENCIONES

La administración de los fármacos se realizó de acuerdo con el paciente, tras asegurarse que había comprendido la información relativa a los riesgos y beneficios, así como las manifestaciones clínicas que debe conocer y comunicar de inmediato al personal sanitario, pudiendo elegir entre una de las pautas que se relacionan a continuación:

- 9H: Isoniacida (H), 5mg/kg/d, máximo 300 mg/d durante 9 meses (270 dosis), pudiendo finalizar el número de dosis o tomas en un máximo de 12 meses.
- 2R₂Z₂: 2 meses con un total de 16 tomas, 2 días por semana de Rifampicina (R) 10mg/kg/d, máximo

600 mgrs y Pirazinamida (Z) 40mg/kg/d, máximo 2,5 grs. Las 16 dosis se completaron en un tiempo máximo de tres meses. Se consideró contraindicada y no se ofreció a partir de 2004.

- 3HR: 3 meses de Isoniacida (H) 5mg/kg/d, máximo 300 mg/d y Rifampicina 10 mg/kg./d, máximo 600 mg, pudiendo finalizar el total de dosis en un tiempo máximo de 4 meses.
- 4R: la pauta es Rifampicina 10mg/kg/d, máximo 600 mg, 4 meses, pudiendo finalizar las 120 dosis en 6 meses.

En todos los casos la vía de administración utilizada fue oral.

Entre el año 2000 y el 2004 se ofreció a los pacientes la posibilidad de escoger entre 9H (Isoniacida) y 2R₂Z₂ (Rifampicina y Pirazinamida) en 16 dosis. Se descartó de forma generalizada la pauta 2R₂Z₂ en VIH+ que estuvieran en tratamiento con antirretrovirales y/o metadona especialmente por las interacciones que pudieran derivar en un claro disconfort de los pacientes y por tanto empeorar la adherencia, no solamente de los reclusos tratados sino incluso de futuros pacientes que pudieran ser informados de estos efectos secundarios por el boca a boca entre ellos y por tanto pudiera dar lugar a un fracaso de las pautas cortas en la prisión. A partir del año 2003 debido a las recomendaciones del CDC se consideró contraindicada la pauta 2R₂Z₂ por lo que sólo se ofreció la pauta 9H. A partir de 2008 se ofrecieron también las pautas 3HR o 4R.

Antes del comienzo del TIT se realizó una valoración clínica individualizada para descartar TB con historial clínico y epidemiológico, radiografía de tórax, analítica de sangre, hemograma y bioquímica, tira de análisis de orina para descartar TB de vías urinarias y en pacientes VIH+ estudio de esputo, CD4 y carga viral. Se realizó seguimiento para descartar enfermedad activa, valorar efectos adversos, promover adherencia y controles a las 2, 4, 8 y 12 semanas en las pautas cortas y mensuales en 9H.

Se suspende el TIT cuando existen manifestaciones clínicas sugestivas de hepatitis aguda o elevación significativa de las transaminasas (>5 veces los valores normales). Elevaciones menores asintomáticas no suspenden el TIT. También se suspende el TIT por el diagnóstico de enfermedades que aconsejen su interrupción, enfermedad tuberculosa o fallecimiento o por la aparición de efectos adversos atribuibles a los fármacos en estudio. Entre éstos se consideraron: náuseas y vómitos persistentes durante un periodo superior a 3 días, rash cutáneo, síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) en los pacientes en tratamiento con R y mantenimiento con metadona, hiperuricemia, hepatopatía aguda, insuficiencia renal, neuritis óptica,

neuropatía periférica, trombocitopenias, alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión,...), y otras a especificar.

La adherencia al TIT se evaluó por personal de enfermería que realizó tratamiento directamente observado estricto en todos los casos. Se consideró cumplimiento adecuada cuando se administró el 100% de las dosis. El personal de enfermería observó la toma de la medicación garantizando la ingesta, efectuando los registros definidos, proporcionando educación para la salud y apoyo sanitario al paciente, realizando los controles establecidos e informando al facultativo de los problemas detectados. En los pacientes en Programa de Mantenimiento de Metadona (PMM) se aprovecha la toma de la metadona para realizar a la vez el TIT. En las pautas con R, se ajustó la dosis de metadona.

Una vez finalizado el tratamiento, se realizó seguimiento de los pacientes para investigar el desarrollo de enfermedad tuberculosa en los años posteriores a la finalización del TIT.

Con el fin de mejorar resultados anteriores se realizó una ambiciosa campaña de educación para la salud dirigida a todos los internos y funcionarios con entrega de documentación, elaboración de material con normas básicas (bolígrafos, agendas, bloc camarero, carpetas, calendarios, trípticos, etc.), publicaciones en la revista del Centro, vídeos de adherencia al TIT, talleres de salud, formación de agentes de salud, estudio de evaluación y educación en el hábito tabáquico, asignación de celdas para internos no fumadores, conferencias sobre infección VIH y TB, charlas formativas sobre tuberculosis dirigidas a internos y trabajadores, formación de los trabajadores sanitarios en TB y coordinación con los servicios de salud extrapenitenciarios. Desde el año 2005 los agentes de salud ofrecen charlas sobre TB a todos los nuevos ingresos en el centro.

VARIABLES DE VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO

Las variables principales de valoración del estudio fueron la adherencia a cada uno de los regímenes, la causa de suspensión del tratamiento (abandono voluntario, efectos adversos) y como variable secundaria el desarrollo de tuberculosis. Se consideró como tuberculosis confirmada el aislamiento de *M. Tuberculosis* de cualquier muestra. Una vez finalizado el tratamiento no se pudo realizar un correcto seguimiento ya que la estancia media de los reclusos en prisión no fue superior a los 19 meses.

TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio se realizó a 902 pacientes, de los que 810 aceptaron el TIT, 400 en el brazo 9H, y 410 en las pautas cortas, 316 en el brazo 2R₂Z₂, 82 en el brazo 3RH y 12 en el brazo 4R.

El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la chi cuadrado (X²). El análisis de las variables continuas se realizó mediante la prueba de la t de Student.

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.

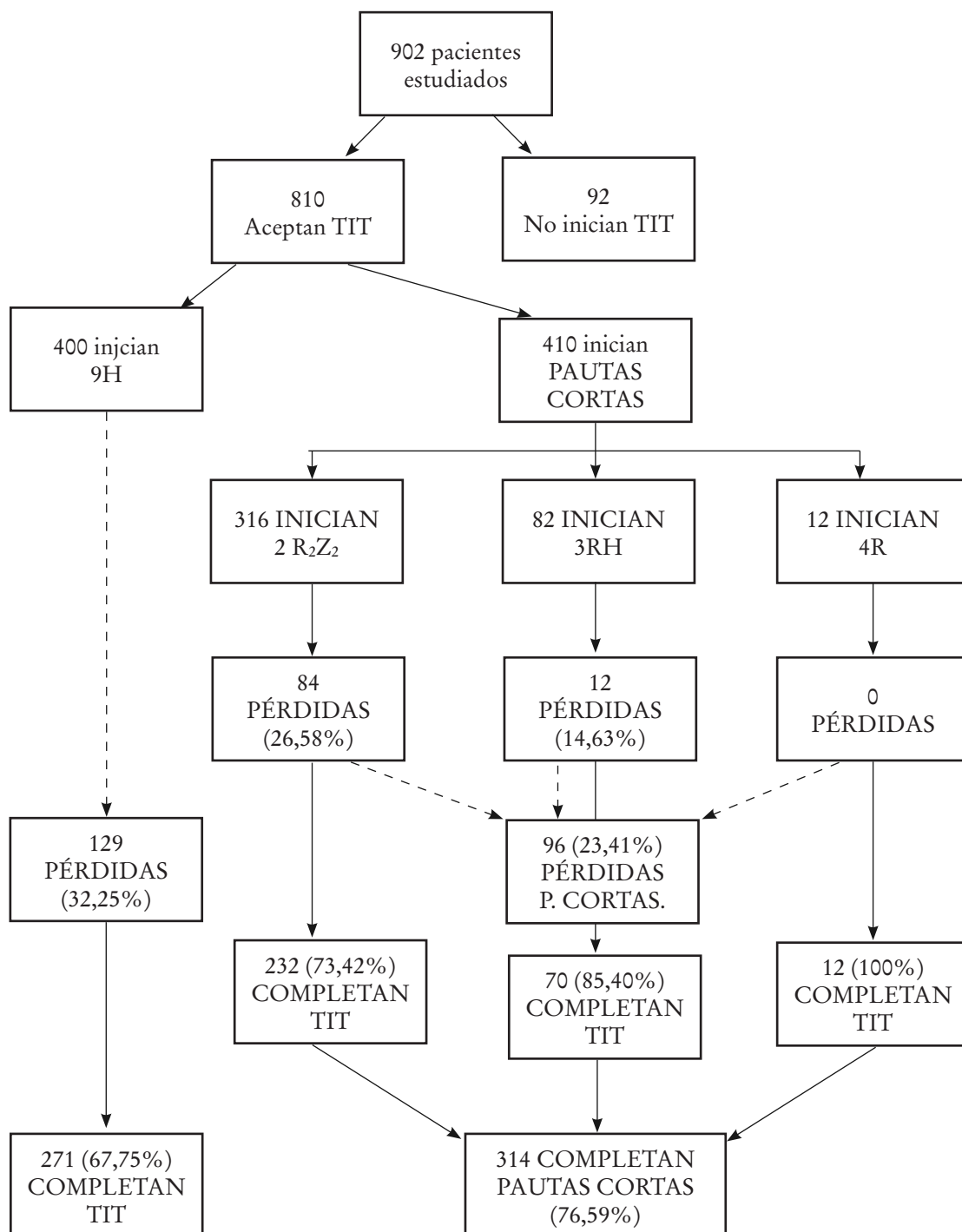


Figura 1. Desarrollo del estudio.

RESULTADOS

En el período referido del estudio se valoraron 902 pacientes con criterios de inclusión al TIT, de los que 810 aceptan el tratamiento (89,80%), 697 VIH- y 123 VIH+. A 40 pacientes (28 VIH+ y 12 VIH-) se les indicó el tratamiento como quimioprofilaxis primaria (PPD-) por contacto con un caso índice, aceptando el tratamiento 29.

Características generales (tabla I)

La tabla I muestra las diferencias basales entre los pacientes en las diversas pautas. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en: 1) serología positiva al VIH; 2) serología positiva al VHB y VHC; 3) número de usuarios de drogas, bien por vía parenteral o no parenteral 4) número de convertidores. Parte de estas diferencias se justifican por el hecho de que a las personas VIH+ y a las personas en PMM se les administra de manera prácticamente sistemática la pauta 9H para evitar las interacciones del tratamiento antirretroviral con la rifampicina.

No inician el TIT 92 (10,20%) pacientes por los siguientes motivos: 66 VIH- (64 negativas, 2 hepatopatía previa) y 26 VIH+ (18 negativa, 3 hepatopatía previa, 2 causa desconocida y 3 pendientes del inicio).

Comienzan el TIT con la pauta 9H 400 pacientes, 286 VIH- y 114 VIH+, finalizándolo 271 pacientes (67,75%) 207 VIH- y 64 VIH+.

Comienzan el TIT en las diferentes pautas cortas 410 pacientes, 316 con 2R₂Z₂, (309 VIH- y 7 VIH+) 82 con 3RH (80 VIH- y 2 VIH+) y 12 con R (12 VIH-) finalizándolo 314 (76,60%) 308 VIH- y 6 VIH+.

La finalización del tratamiento en las pautas cortas por los diferentes brazos fue la siguiente: con la pauta 2R₂Z₂ finalizan 232 pacientes (73,42%) de 316 iniciados, (228 VIH- y 4 VIH+), con 3RH finalizan 70 (85,40%) de los 82 iniciados (68 VIH- y 2 VIH+) y con 4R finalizan los 12 (100%) iniciados (12 VIH-).

Tasas de abandono (figura 1 y tabla II).

No finalizan el TIT con la pauta 9H 129 pacientes (32,25%) (63 pacientes por abandono voluntario del TIT, 35 por reacciones adversas, 26 por libertad o traslado, 2 por causa desconocida, 1 por enfermedad tuberculosa en paciente VIH- y 1 por suicidio).

No finalizan el TIT con las pautas cortas 96 pacientes (23,41%), (36 por abandono voluntario, 54 por reacciones adversas, 1 por libertad o traslado, 3 por causa desconocida, 1 por brote psicótico en enfermo psiquiátrico y 1 por hepatitis aguda por causa no filiada).

CARACTERÍSTICAS BASALES Y FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES QUE INICIAN TIT	9H 400 pacientes	Pautas cortas 410 pacientes	P	OR	LC95%
EDAD	39,2	39,5	n.s.		
CONTACTOS DE CASO ÍNDICE CON PPD-	19	10	0,090		
CONVERTORES	170	137	0,009	1,47	1,11-1,96
SEROLOGÍA POSITIVA VIH	114	9	<0,0001	17,76	8,86-35,60
SEROLOGÍA POSITIVA A VHC Y/O VHB	203	143	<0,0001	1,92	1,45-2,55
USUARIO DE DROGAS POR VÍA PARENTERAL	101	50	<0,0001	2,43	1,68-3,53
USUARIO DE DROGAS NO POR VÍA PARENTERAL	172	137	0,006	1,50	1,13-2,00
CONSUMIDO EXCESIVO DE ALCOHOL	60	64	n.s.		
DIABÉTICOS	14	9	n.s.		

Tabla I. Características de la población en las diferentes pautas

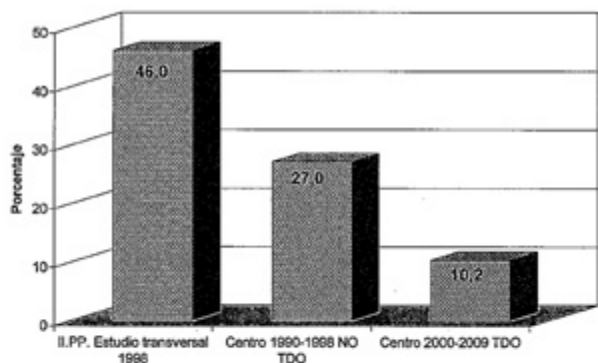


Figura 2. Comparativa de porcentaje de negativas a inicio del TIT.

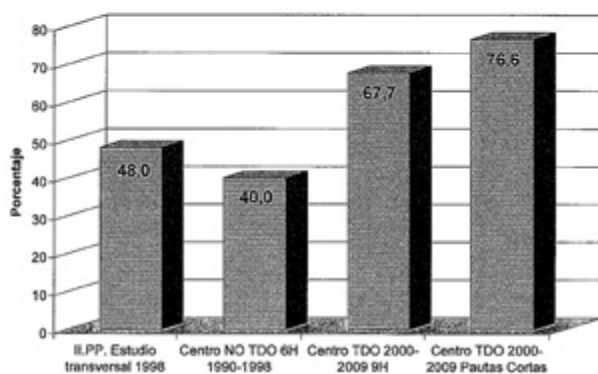


Figura 3. Comparativa de porcentaje de finalización del TIT.

Se aprecian diferencias significativas en las tasas de abandono antes de finalización del TIT, al comparar la pauta estándar 9H y las pautas cortas, observándose una posibilidad significativamente mayor de abandono en la pauta 9H (p: 0,006; Odds Ratio: 1.56 [LC95%: 1.14-2.12]).

Si se comparan los abandonos antes de finalización del TIT entre la pauta 2R₂Z₂ y 3RH, se observa una probabilidad significativamente mayor de abandono en la 2R₂Z₂ (p: 0,029; OR: 2.11 [1.09-4.09]).

Se aprecian diferencias significativas entre los abandonos voluntarios sin motivo aparente con un número superior en la pauta 9H en comparación con las pautas cortas (p: 0.002; OR: 2.03 [1.30-3.15]).

Se aprecian también diferencias significativas entre los abandonos por conducción a otro centro o libertad con un número superior en la pauta 9H en comparación con las pautas cortas (p<0,0001; OR 30.22 [4.07-224.29]).

No se encuentran diferencias significativas en los abandonos por reacciones adversas entre la pauta 9H y el conjunto de pautas cortas. Al comparar todas las pautas conjuntamente se observa que la pauta 2R₂Z₂ presenta una mayor probabilidad de presentar abandonos por reacciones adversas (p: 0.006; OR: 1,87

[1,21-2,88]), no encontrándose diferencias significativas entre 9H y 3RH.

Se aprecian diferencias significativas entre los abandonos por hepatotoxicidad (elevación de las transaminasas superior a cinco veces los valores normales), encontrándose más elevada en la pauta 9H respecto a las pautas cortas (p: 0,037; OR: 2.94 [1.05-8.24]).

También se aprecian un mayor número de abandonos por rash en la pauta 2R₂Z₂ en relación con el resto de pautas: tanto con la 9H (p<0,0001; OR: 70.07), como con la pauta 3RH (p: 0,024; OR: 6.96).

Si se eliminan los factores de abandono voluntario y conducción o libertad se observa que la tasa de abandono es similar al comparar la pauta estándar y las pautas cortas.

PAUTA TIT	9H	2R ₂ Z ₂	3RH	4R
Nº PACIENTES EN TIT	400	316	82	12
TOTAL EVENTOS ADVERSOS	37	49	7	0
RASH		25	1	
INTOLERANCIA GÁSTRICA	9	11	3	
MALESTAR GENERAL	8	5	2	
AUMENTO DE TRANSAMINASAS	14	4	1	
MOLESTIAS INESPECÍFICAS	2			
INFARTO + ICTERICIA	1			
BROTE PSICÓTICO	1	1		
URTICARIA		2		
HEPATITIS		1		
SUICIDIO	1			
TUBERCULOSIS	1			
DESCONOCIDO	3	3		
ABANDONO VOLUNTARIO SIN MOTIVO APARENTE	63	31	5	
CONDUCCIÓN O LIBERTAD	26	1		

Tabla II. Efectos adversos y causas de abandono del TIT.

Al comparar las tasas de abandono entre los VIH+ y los VIH- se comprueba que éstas son mayores en los VIH+: p=0,002; OR: 2.11 (1,34-3,33) en la pauta 9H, que es la que agrupa a la mayor parte de los VIH+.

Sólo un paciente de la pauta 9H desarrolla enfermedad tuberculosa correspondiendo a una Tasa de Incidencia de 0,08, no encontrándose diferencias significativas entre las diversas pautas.

Pauta TIT	VIH -			VIH +		
	Inician TIT	Finalizan TIT	No finalizan	Inician TIT	Finalizan TIT	No finalizan
9H	274	200	74	114	64	50
2 R ₂ Z ₂	309	228	81	7	4	3
3RH	80	68	12	2	2	0
4R	12	12	0	0	0	0

Tabla III. Comparación TIT según serología VIH.

DISCUSIÓN

La prevención de la infección tuberculosa en el medio penitenciario plantea dificultades específicas, relacionadas con la conducta y estilo de vida de los reclusos, derivadas de su escasa percepción de riesgo de enfermar o estar infectado, de la limitada información que tienen sobre la TB y la mala adherencia a los programas de tratamiento. Todo ello, ha dado lugar a la revisión de las estrategias actuales en la prevención y control de la TB en los reclusos, los toxicómanos y/o pacientes con mala adherencia para los que se ha propuesto la instauración de programas de tratamiento directamente observado de la infección tuberculosa de forma específica o junto con programas de mantenimiento con metadona. Se ha comprobado en nuestro país, que la inclusión de los sujetos UDVP en un programa conjunto mejora de forma significativa el cumplimiento del TIT cuando se administran de forma estrictamente supervisada la metadona y los fármacos antituberculosos¹⁵.

Hace ya más de una decena de años que las pautas cortas se mostraron efectivas y se añadieron a las guías internacionales reflejándose en el Programa de Prevención y Control de Tuberculosis del Medio Penitenciario. Un estudio presentado en la 5ª Conferencia sobre antirretrovirales e infecciones oportunistas en el año 2000 evidenciaba una efectividad y una seguridad similar entre la pauta corta con R+Z y la pauta con 12H para la prevención de la TBC¹¹, pero es de destacar que la pauta corta ofrecía ciertas ventajas costo-efectividad¹⁶. La pauta 2RZ se consideró electiva desde que Gordin¹¹ et al confirmaran los resultados de un estudio previo sobre su seguridad y eficacia y demostraran que no sólo era eficaz como la clásica sino que mejoraba la tasa de cumplimentación. Esta pauta fue desaconsejada en 2003 tras la comunicación a los CDC de 21 casos de hepatitis graves o fatales en sujetos, sin infección por el VIH, que recibían tratamiento de TIT con esta pauta. La pauta 9H ha demostrado ser

capaz de reducir el riesgo de reactivación tuberculosa^{17,18} y la asociación 3RH^{1,14,19} proporciona un nivel similar de protección a la pauta 12H y permitió disminuir en un 60% el riesgo de tuberculosis frente al placebo en una amplia población de pacientes con infección latente tuberculosa. La pauta 3RH en TDO es la recomendada en el Documento de Consenso para el control de las tuberculosis de las prisiones españolas (Fernando Ruiz et al)²⁰ por su brevedad y por la existencia de preparados comerciales con ambos fármacos que mejoran la adherencia. Se considera que el TIT con la pauta 4R¹³ posiblemente pueda ser tan efectiva como la 9H con una evidencia BII en VIH- y BIII en VIH+, y especialmente indicada en pacientes que no toleren la H o que han estado en contacto con pacientes con TB resistente a la H pero sensible a la R.

En nuestro centro pretendimos mejorar la adherencia mediante el TDO, (específico solo para el TIT o junto con PMM) y las pautas cortas. La aceptación inicial del TIT fue de 89,80%, equivalente a otros autores 91 y 83%^{21,22}, pero mayor que otros grupos que incluían UDVP, 37%⁶. La aceptación fue muy superior si la comparamos con los datos del estudio transversal del medio penitenciario de 1998 (54%) o la registrada en nuestro centro entre 1990 y 1998 (73%). Se considera que en la mejora de la aceptación inicial ha resultado fundamental la amplia oferta que se realiza en el centro de educación sanitaria desde el año 2000.

La finalización del tratamiento fue del 72,22% en el conjunto de pautas, más elevada (76,59%) en las pautas cortas, 2R₂Z₂ (73,42%) y 3RH (85,40%), que en la pauta larga 9H (67,75%) con porcentajes similares a los encontrados en otros estudios como Rivero et al y mejores que los de Portilla et al con UDVP. La finalización fue muy superior comparada con los datos del medio penitenciario de 1998 (48%) y los de nuestro centro entre 1990 y 1998 (40%) ambos en tratamiento autoadministrado y no en TDO, considerando esencial para estos resultados la implicación del personal de enfermería.

El abandono voluntario sin motivo aparente fue 16% en el grupo 9H, frente 8,80% en las pautas cortas, (10,13% del brazo 2R₂Z₂ y 4,90% del brazo 3RH), pudiendo explicarse en parte por el cansancio de los pacientes ante el mayor número de meses en TIT en la pauta larga. El número de pacientes que no finalizan el TIT por motivo de baja en el centro por libertad o traslado a otro centro penitenciario, es mayor en la pauta larga frente a las cortas (6,5% frente a 0,25%), aún a pesar de que es un centro de penados con una estancia media de 19 meses y una rotación no elevada de reclusos, lo que hace suponer que estas tasas de abandono serían mas elevadas en centros de prisión preventiva con una rotación superior.

Respecto a la tolerancia, los efectos adversos globales fueron del 11,48% encontrando un porcentaje similar entre la pauta 9H y el total de las pautas cortas. Se apreció un porcentaje significativamente mas elevado de retiradas por efectos adversos en la pauta 2R₂Z₂ (15,5%) respecto 9H (9,25%), y en ésta similar a la pauta 3RH (8,53%). En la pauta 4R no se retiró el TIT por efectos adversos (0%), no considerando significativo el resultado por el escaso número de pacientes en tratamiento con 4R. Aunque se esperaba una mayor toxicidad hepática de 3RH frente a 9H observada en un metaanálisis¹⁶, 2,73 frente a 0,5%, no se ha comprobado en nuestro estudio al igual que en el trabajo de Gordin et al¹¹, observándose una hepatotoxicidad significativamente mayor en la pauta 9H, (14 pacientes presentaron elevación de las transaminasas superior a cinco veces el valor basal), probablemente derivada del mayor número de pacientes VIH+ en TIT con esta pauta, con una mayor frecuencia de interacciones medicamentosas del TAR y la metadona así como un mayor porcentaje de pacientes con serología positiva a virus hepáticos. En la pauta 2R₂Z₂ se interrumpió el tratamiento a 5 pacientes, (4 por elevación de las transaminasas superior a cinco veces el valor basal y 1 por hepatitis sintomática no filiada por libertad en un paciente UDVP activo). En la pauta 3RH se interrumpió el TIT a 1 paciente por elevación de las transaminasas superior a tres veces el valor basal. En la pauta 2R₂Z₂ se apreció un significativo aumento de efectos adversos por rash (25 pacientes).

La pauta 4R no presentó efectos adversos que motivaran la retirada de TIT. Este resultado no se considera significativo al representar esta pauta un número muy escaso de pacientes.

Se observa en nuestro estudio el menor porcentaje de pacientes VIH+ que finalizan el TIT en comparación con VIH-, considerando como principales causas la mayor rotación entre centros por problemas regiminales, los efectos adversos derivados de sus trata-

mientos (antirretroviral, metadona, etc.) y los abandonos voluntarios por cansancio al administrarles una pauta considerablemente más larga (9H) y una posible afectación de un número importante de estos pacientes por trastornos neurocognitivos. Todo ello nos ha conducido a ofrecer en primer lugar el TIT en pautas cortas a aquellos pacientes VIH+ que no estuvieran en tratamiento antirretroviral, a seleccionar mejor a aquellos con tratamiento antirretroviral que pudieran realizar el TIT con la pauta 3RH y a crear recientemente un grupo de autoayuda al paciente VIH+ que incide especialmente en el autocuidado y la mejora de la adherencia a los tratamientos, esperando valorar en el futuro si estas estrategias conllevan una mejoría de la adherencia en este grupo prioritario.

Aunque se observó un caso de enfermedad tuberculosa con la pauta 9H el riesgo relativo de desarrollar tuberculosis no resultó significativamente mayor que con las otras dos pautas debido a la baja incidencia de TB en el estudio.

Aunque el TDO tiene aspectos controvertidos como la visión pasiva del paciente como receptor de la medicación o la implicación de un mayor número de recursos, nuestra experiencia ha sido muy positiva y no nos ha supuesto un gran esfuerzo aplicar el TDO. Posiblemente sería poco efectivo si nos limitáramos a realizar la administración de fármacos y el control clínico del paciente ya que creemos necesaria una atención sanitaria que esté ligada a la educación, para que el paciente integre el conocimiento de la enfermedad, el motivo del tratamiento, conozca sus ventajas e inconvenientes, y por tanto se corresponsabilice en su curación. Para conseguir este fin es necesario un programa de educación para la salud amplio y continuado en el tiempo que permita llegar a influir positivamente en cambios de hábitos y valores de salud.

En resumen, se observa que se ha conseguido una mayor aceptación para iniciar el tratamiento probablemente debido a una mayor concienciación y conocimiento, derivados de los extensos programas de educación para la salud que se realizan en nuestro centro. También se observa que las pautas cortas en TDO favorecen la adherencia con tasas de abandono inferiores a la pauta 9H.

Nuestros datos apoyan la seguridad y adherencia de una pauta corta 3RH en TDO y su preferencia frente a 9H, al mejorar los resultados obtenidos previamente, con una toxicidad similar a la pauta estándar, observando una tasa mas elevada de finalización de los tratamientos y mejorando de forma significativa la eficacia operacional del TIT. También se comprueba que la pauta 3RH mejora los resultados obtenidos anteriormente con una baja tasa de aban-

donos voluntarios y de pérdidas por conducción o libertad, por lo que se considera de elección para el TIT en el medio penitenciario, presentando especial beneficio en los centros penitenciarios con reclusos preventivos y/o elevada rotación y logrando que un gran número de internos con factores de riesgo de tuberculosis finalizaran un tratamiento preventivo que se ha demostrado eficaz.

Igualmente se comprueba que la administración de TIT en TDO, al conseguir un alto porcentaje de aceptación y finalización del tratamiento en el medio penitenciario, mejora significativamente los resultados previos obtenidos anteriormente en un estudio transversal del medio penitenciario y los obtenidos en nuestro centro en tratamiento sin TDO.

En conclusión, la combinación de las pautas cortas, el TDO y la educación sanitaria junto con la instauración y desarrollo de programas que coordinen el medio intra y extrapenitenciario¹⁶, pueden mejorar extraordinariamente la aceptación y el cumplimiento del TIT con un incremento muy significativo de su eficacia en una población con riesgo de desarrollo la enfermedad tuberculosa.

CORRESPONDENCIA

Dr. Gerardo López Palacio
Centro Penitenciario de Bilbao
gerardo_lopez@wanadoo.es

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

- Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Medio Penitenciario. Madrid: Ministerio del Interior; Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001.
- 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: 1345-49.
- Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, Mangura BT, et al. Incidente de tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 126: 23-32.
- Selwyn P, Skell B, Alcabes P, Friedland G, Klein R, Shoenbaum E. High risk of active Tuberculosis in HIV-Infected drug Users with Cutaneous Anergy. *JAMA* 1992; 268: 504-09.
- Caminero Luna J. *Enferm Emerg* 2000; 3(2) 145-7.
- Portilla J, Jordá P, Esteban J, Sánchez-Payá J, Merino E, Boixe V, y Grupo de Estudio Protocolo-INH. TDO de la infección tuberculosa latente: estudio comparativo de dos pautas con isoniazida. *Enferm Infecciosas Microbiología Clínica*. 2003; 21: 293-5.
- Estudio Transversal sobre Sanidad Penitenciaria. (22.06.1998. Documento interno) Dirección General de Instituciones Penitenciarias. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria.
- Reichman LB, Felton ChP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979; 139: 337-39.
- Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous HIV-infected patients. *AIDS*. 1993; 7: 1345-9.
- Caylà JA, García de Olalla P, Galdós-Tanguis H, Vidal R, López-Colomé JL, Gatell JM, et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS* 1996, 10: 95-100.
- Gordin F, Chaisson R, Matts J, Miller C, Garcia L, Hafner R, O'Brien R. A randomized trial of 2 month of Rifampicin and Pyrazinamide vs. 12 months of Isoniazid (INH) for the prevention of tuberculosis in HIV-Positive (+), PPD+ patients. 5th Conf on Retrovirus and Opportunistic Infections, February 1998, Chicago.
- Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al, for 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.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *AM J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: S221-S47.
- Ena J, Valls V. Short-course Therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670-6.
- Hernández P. Los Tratamientos supervisados en los programas de Metadona. Taller sobre Programas de Control de la Tuberculosis 1998. Barcelona 9-11. Noviembre. 1998 Barcelona: Publicaciones de la Unidad investigación en Tuberculosis de Barcelona 1998; 76-77.
- Rose D. Short-Course Prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected Persons. A Decision and Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 779-86.

17. Vidal Pla R, Rey Durán R, Espinar Martín A, De March Ayuela P, Melero Moreno C, Pina Gutiérrez JM, et al. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Disponible en: www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/re14.pds. Consultado en 04/11/10
18. Smieja Mj, Marchetti CA, Cook Dj, Samaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev 1999. Issue 1. Art No: CD001363.
19. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4 -Month Regimens of Isoniazidplus Rifmapin for Treatment of Latent Tuberculosis infection in Children: Results of an 11 Year Randomized Study. Clin Infect Dis 2007; 45: 715-22.
20. Ruiz Rodríguez F, López Palacio G, Antón Basanta JJ, Arroyo Cobo JM, Caminero Luna J, Caylá Buqueras J, et al. Documento de Consenso para el control de la Tuberculosis en las prisiones españolas. SESP, SEPAR, SEIMC, Subd. Gral Sanidad Penitenciaria, Subdirección General de Serveis Penitenciaris. Generalitat de Catalunya. 2009.
21. Yuan L, Richardson E, Kendall PRW. Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk student in Toronto schools. Can Med Assoc J. 1995; 153: 925: 32.
22. Martínez Alfaro E, Solera J, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, Sáez L. Cumplimentación, tolerancia y eficacia de una pauta corta de quimioprofilaxis para el tratamiento de la tuberculosis. Med. Clín (Barc) 1998; 111: 401-4.