

Prevención primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniacida: eficacia de un programa de control, 1997-2002

A. Martínez Sanchís^a, J.L. Calpe Calpe^a, G. Llavador Ros^a, J. Ena Muñoz^b y A. Calpe Armero^c

^aSección de Neumología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

^cDiplomado en Enfermería. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

OBJETIVO: Analizar la eficacia de un programa específico para el estudio y seguimiento de los contactos de los pacientes con tuberculosis. Evaluar los factores relacionados con una baja adherencia al tratamiento y con el desarrollo de toxicidad hepática por isoniacida.

PACIENTES Y MÉTODOS: Entre diciembre de 1996 y diciembre de 2002 se censaron 458 contactos de 79 casos de tuberculosis pulmonar en pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se realizó cribado de infección tuberculosa y se indicó quimioprofilaxis según la normativa vigente de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

RESULTADOS: Encontramos 3 casos de tuberculosis entre los contactos (prevalencia del 0,8%). Se indicó quimioprofilaxis con isoniacida en 215 casos. Un total de 169 (79%) completaron el protocolo de quimioprofilaxis. Los inmigrantes mostraron baja adherencia al tratamiento frente a los que no lo eran (*odds ratio* = 3,42; intervalo de confianza del 95%, 1,03-11,04; *p* = 0,02). Cuarenta y tres (22%) pacientes presentaron toxicidad hepática durante el tratamiento y en 3 de los casos tuvo que suspenderse. Sólo la duración de la quimioprofilaxis se asoció de forma independiente con el desarrollo de hepatotoxicidad (*odds ratio* = 3,80; intervalo de confianza del 95%, 1,10-13,13; *p* = 0,03).

CONCLUSIONES: Nuestro estudio demuestra la efectividad de un programa específico de estudio y seguimiento de los contactos de pacientes con tuberculosis. Los inmigrantes requieren estrategias individuales para mejorar su adherencia al programa. La duración de la quimioprofilaxis es un factor importante en el desarrollo de hepatotoxicidad.

Palabras clave: Estudio de contactos. Quimioprofilaxis. Infección tuberculosa latente. Isoniacida. Hepatotoxicidad.

Introducción

El estudio convencional de contactos, realizado en las personas que conviven o mantienen una relación estable con un enfermo tuberculoso, constituye un elemento de gran importancia en los programas de

Primary Prevention and Treatment of Latent Tuberculosis Infection With Isoniazid: Efficacy of a Control Program, 1997-2002

OBJECTIVE: To analyze the efficacy of a specific program for the study and follow up of tuberculosis contacts. To study factors related to low adherence to treatment and to the development of liver toxicity caused by isoniazid.

PATIENTS AND METHODS: Between December 1996 and December 2002, we found 458 contacts of 79 cases of pulmonary tuberculosis in patients uninfected by human immunodeficiency virus. The contacts were screened for tuberculosis infection and chemoprophylaxis was prescribed according to the recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR).

RESULTS: We identified 3 cases of tuberculosis among the contacts (prevalence 0.8%). Chemoprophylaxis with isoniazid was prescribed for 215 contacts. One hundred sixty-nine (79%) completed the prophylaxis protocol. The rate of adherence to treatment was lower in immigrants than in nonimmigrants (*odds ratio*, 3.42; 95% confidence interval, 1.03-11.04; *P*=.02). Forty-three patients (22%) developed liver toxicity during treatment, which had to be suspended in 3 cases. Duration of chemoprophylaxis was the only independent variable associated with liver toxicity (*odds ratio*, 3.80; 95% confidence interval, 1.10-13.13; *P*=.03).

CONCLUSIONS: Our study demonstrates the effectiveness of a specific program of study and follow up of tuberculosis contacts. Immigrants require tailored strategies to improve their adherence to the program. The duration of chemoprophylaxis plays an important role in the development of liver toxicity.

Key words: Contact study. Chemoprophylaxis. Latent tuberculosis infection. Isoniazid. Liver toxicity.

control de la tuberculosis. Esta actividad permite romper la cadena epidemiológica de la enfermedad mediante la detección de nuevos casos de enfermedad y de infección tuberculosa¹. Entre el 3 y el 6% de los contactos estudiados presentarán enfermedad activa en el momento del estudio, y más del 50% de los convivientes con pacientes bacilíferos estarán infectados, por lo que muchos de ellos precisarán quimioprofilaxis^{2,3}. En nuestro país prácticamente todas las comunidades autónomas disponen de programas de

Correspondencia: Dra. A. Martínez Sanchís.
 Brasil, 4, 3.º B. 03008 Alicante. España.
 Correo electrónico martinez_adesan@gva.es

Recibido: 2-2-2004; aceptado para su publicación: 6-4-2004.

control de la tuberculosis⁴, lo que permite constatar que existe un interés por mejorar la situación epidemiológica de la enfermedad. Sin embargo, llama la atención la escasez de información tanto sobre el seguimiento de los pacientes enfermos como acerca del estudio de sus contactos y de su seguimiento durante el tratamiento.

La isoniacida comenzó a recomendarse para la quimioprofilaxis en la prevención de la tuberculosis en la década de los sesenta⁵ y en la actualidad, tras casi 50 años de uso continuado en todo el mundo, sigue siendo el fármaco de elección⁶. Sin embargo, desde el principio su utilización se ha visto limitada por 2 circunstancias: su toxicidad hepática^{7,8} y la baja adherencia a un tratamiento prolongado, que oscila entre 6 y 9 meses⁹.

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia de una consulta monográfica en nuestro centro dedicada al estudio convencional de contactos de los pacientes con tuberculosis, la prevención primaria y el tratamiento de la infección tuberculosa como parte de un programa de control de la tuberculosis; conocer los factores que pueden influir en el cumplimiento del tratamiento prescrito, y analizar la seguridad y tolerabilidad de la pauta con isoniacida tanto en la prevención primaria como en el tratamiento de la infección tuberculosa.

Pacientes y métodos

Ámbito

El estudio se ha realizado en el Hospital Marina Baixa, correspondiente al Área Sanitaria 15 de la Comunidad Valenciana (población media de 126.000 habitantes durante el período de estudio), dotado de 300 camas de hospitalización y con una tasa media de incidencia de tuberculosis en personas sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de 15,8 casos/100.000 habitantes, y de 10,41 casos/100.000 habitantes con bacteriología positiva. La asistencia se prestó en una consulta monográfica de tuberculosis con una periodicidad de 2 veces al mes, durante 3 h, atendida por un neumólogo y una enfermera entrenada en la realización y lectura de la prueba de la tuberculina.

Sujetos de estudio

Los contactos de los pacientes sin infección por el VIH diagnosticados de tuberculosis pulmonar con bacteriología positiva (por tinción o cultivo) en nuestra área desde diciembre de 1996 hasta diciembre de 2002, seleccionados siguiendo el sistema de los círculos concéntricos¹⁰. Los contactos menores de 10 años de edad se remitieron para estudio al Servicio de Pediatría.

Método del estudio y prueba de la tuberculina

A todos los sujetos se les realizó una historia clínica completa prestando especial atención a los factores de riesgo para toxicidad hepática: abuso de alcohol (> 40 g/día), consumo de fármacos hepatotóxicos, embarazo o puerperio y antecedentes de hepatopatía previa conocida. Se realizaron una exploración física completa, prueba de la tuberculina, radiografía de tórax, tinción de muestra de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes (en caso necesario) y análisis basal con hemograma, coagulación y bioquímica con glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, aspartatoaminotransferasa (AST),

alaninaminotransferasa, lactatodeshidrogenasa, gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina total, bilirrubina directa y fosfatasa alcalina. En todos ellos se descartó enfermedad tuberculosa. La prueba de la tuberculina se realizó mediante la técnica de Mantoux con 2 U de derivado proteico purificado de tuberculina (PPD RT 23) intradérmico y lectura del resultado a las 72 h. Se aceptó como respuesta negativa toda induración menor de 5 mm y como positiva cualquier induración mayor o igual a 5 mm. Para descartar el efecto de refuerzo en los individuos con respuesta negativa y mayores de 55 años, se efectuó una segunda prueba de la tuberculina a los 7-10 días y se aceptó como definitivo este segundo resultado.

Quimioprofilaxis

Se definió como quimioprofilaxis primaria el tratamiento que se administra a personas predispuestas para evitar la infección tuberculosa (antes de que el paciente sea positivo a la prueba de la tuberculina). Se definió como quimioprofilaxis secundaria el tratamiento de la infección tuberculosa latente (paciente que ya es positivo a la tuberculina). Para la indicación de los distintos tipos de quimioprofilaxis se aplicó la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) vigente en el momento actual¹¹. Se indicó quimioprofilaxis primaria a todos los sujetos que habían dado negativo en la prueba de la tuberculina y que tenían una edad igual o menor de 20 años, y en algún caso por situación especial de riesgo independientemente de la edad. Se indicó tratamiento de la infección tuberculosa a aquellos que habían dado positivo en la prueba de la tuberculina y que no hubieran sido tratados con anterioridad. A los contactos mayores de 20 años con tuberculina negativa se les repitió nuevamente el test a los 2 meses para valorar conversión, aplicándose el mismo criterio para la indicación de quimioprofilaxis.

El tratamiento consistió en una dosis diaria de 300 mg de isoniacida junto con 50 mg de vitamina B₆ autoadministrada durante 2 meses en la quimioprofilaxis primaria y durante 6 meses en la secundaria. A todos los pacientes se les informó de la realización del estudio y se les solicitó, para su inclusión, el consentimiento informado. Antes de iniciar el tratamiento se les instruyó en los principales signos y síntomas de toxicidad hepática. Se les recomendó consultar telefónicamente con la Unidad de Neumología ante su aparición y suspender el tratamiento ante la presencia de ictericia, coluria o deterioro del estado general con fiebre o dolor abdominal. Se les informó de la necesidad de abstenerse del consumo de alcohol durante el tratamiento, así como de evitar el consumo de fármacos hepatotóxicos.

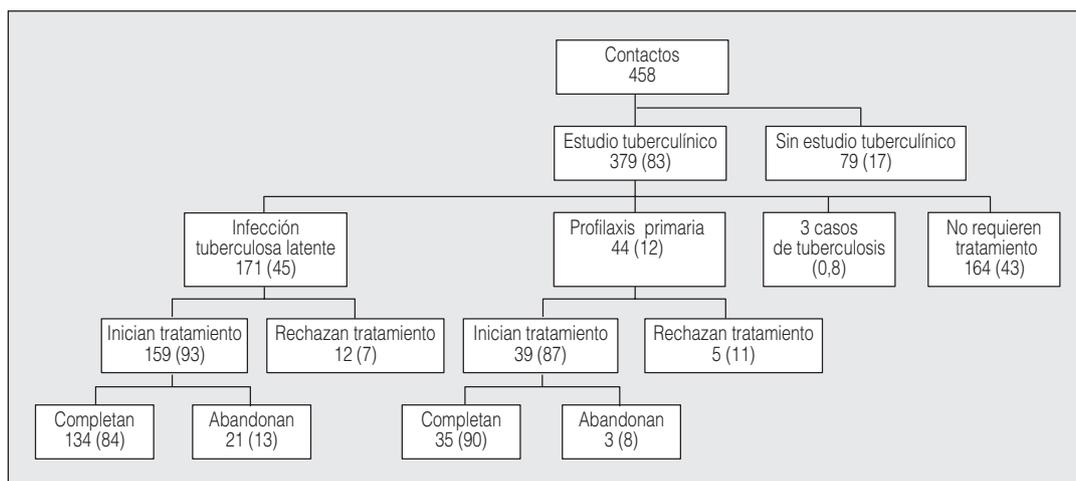
Evaluación de la adherencia al tratamiento y de los efectos secundarios

Se monitorizó a los pacientes a los 15, 30, 60, 120 y 180 días mientras duró el tratamiento mediante entrevista con el facultativo y realización de análisis de sangre con los parámetros anteriormente citados.

Por lo que se refiere a la adherencia al tratamiento, se consideró cumplidor a todo paciente que acudió a las revisiones programadas para realizar los controles clínicos y analíticos indicados. En caso contrario se consideró no cumplidor. Consideramos abandono a los pacientes que sin motivo aparente dejaron de acudir a las revisiones.

En cuanto a los efectos secundarios, se interrogó explícitamente a los pacientes sobre la presencia de signos y síntomas de toxicidad hepática tales como ictericia, coluria, dolor abdominal y fiebre no justificables por otras causas,

Fig. 1. Distribución de los contactos de 79 casos de tuberculosis según resultados de la prueba de la tuberculina y del tratamiento efectuado. Las cifras expresadas dentro de los paréntesis corresponden a los porcentajes.



acompañados o no de náuseas y vómitos. La evaluación de la toxicidad hepática se llevó a cabo siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: grado I si la cifra de AST se encuentra entre 51 y 125 U/l o 1,25-2,5 veces el valor normal; grado II para AST entre 126 y 250 U/l o 2,6-5 veces el valor normal; grado III para cualquier AST entre 251 y 500 U/l o 5,1-10 veces el valor normal; grado IV para cualquier AST mayor de 500 U/l o más de 10 veces el valor normal, o cualquier AST mayor de 250 U/l si se acompaña de síntomas¹². Se consideraron hepatotoxicidad leve los grados I y II, y grave los grados III y IV. En todos los pacientes con elevaciones de las transaminasas durante el tratamiento se descartó la existencia de hepatitis vírica como causa de ello mediante tests serológicos. En los casos de toxicidad de grados III y IV se procedió a interrumpir el tratamiento, monitorizar semanalmente las cifras de transaminasas y reintroducirlo cuando se normalizaron. El tratamiento se suspendió si volvía a aparecer toxicidad. En caso de negativa del paciente a reiniciar el tratamiento con isoniacida, se ofrecía como alternativa la administración de 600 mg de rifampicina al día durante 4 meses.

Se registraron de forma prospectiva otros efectos secundarios no hepatotóxicos como, por ejemplo, prurito, eritema, astenia, cefalea, dolores musculares, sensación de hormigueo, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y cualquier signo o síntoma que se considerara relacionado con el tratamiento. Además se consideró efecto secundario cualquier alteración en la analítica no justificable por otras causas. Los efectos adversos se calificaron de graves cuando motivaron atención específica sanitaria o suspensión del tratamiento, y de leves en el resto de los casos.

Análisis estadístico

Los valores con distribución normal se expresan con la media \pm desviación estándar. Se calcularon las frecuencias de cada factor de riesgo entre los participantes (edad, sexo, abuso de alcohol, tipo de tratamiento, embarazo, puerperio, fármacos hepatotóxicos y hepatopatía previa) y para cada una de las medidas de desenlace analizadas (hepatotoxicidad y cumplimiento del tratamiento). La asociación entre los factores de riesgo y cada una de las medidas de desenlace se realizó por medio de la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher cuando fue necesario, la estimación de las *odds ratio* y sus intervalos de confianza del 95%. También se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados de forma

independiente cuando estuvo indicado. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó mediante los programas RSigma 2.0 y Epi-Info 6.1¹³.

Resultados

Participantes

Desde diciembre de 1996 hasta diciembre de 2002 se censaron 458 contactos correspondientes a 79 casos de tuberculosis pulmonar con confirmación bacteriológica (tinción o cultivo) en pacientes sin infección por el VIH. Esto supuso la realización de estudio convencional de contactos en el 64% de los pacientes con tuberculosis diagnosticados en nuestra área y a la totalidad de las tuberculosis pulmonares con confirmación bacteriológica en personas sin infección por el VIH. En la figura 1 se detalla la evolución del estudio. Se consiguió completar el estudio tuberculínico en 379 casos (83%), con una media de 4,7 contactos/caso (límites: 1-9). Se encontraron 3 nuevos casos de enfermedad tuberculosa (prevalencia del 0,8%), todos ellos en el hogar familiar del paciente, cuyos contactos a su vez también fueron estudiados e incluidos. Se constató la existencia de infección tuberculosa latente en 171 casos (45%). Se indicó algún tipo de tratamiento a 215 (57%); de ellos, 198 (92%) iniciaron el tratamiento y fueron incluidos en el estudio. Las características demográficas de los pacientes estudiados se resumen en la tabla I.

La edad media de los pacientes —87 varones (44%) y 111 mujeres— fue de 34 años (límites: 10-79). En cuanto a los factores de riesgo estudiados, encontramos: edad mayor o igual a 35 años en 97 casos (49%), inmigrantes en 21 (10,6%), consumo de alcohol en 10 (5%) y alteración hepática previa conocida en 3 (1,5%). En nuestra serie no había ninguna paciente embarazada o en el puerperio, y tampoco pacientes consumidores de fármacos potencialmente hepatotóxicos. Ninguno de nuestros pacientes era adicto a drogas por vía parenteral o presentaba serología positiva para el VIH.

TABLA I
Características demográficas de los 198 contactos de pacientes con tuberculosis que iniciaron tratamiento preventivo

Variable	N.º de pacientes (%)
Edad (años)	
10-19	41 (20,7)
20-34	60 (30,3)
35-49	68 (34,3)
50-64	21 (10,6)
> 64	8 (4,1)
Sexo	
Varón	87 (44)
Mujer	111 (56)
Abuso de alcohol (> 40 g/día)	
No	188 (95)
Sí	10 (5)
Hepatopatía previa	
No	195 (98,5)
Sí	3 (1,5)
ADVP	
No	100 (100)
Sí	0 (0)
País de origen	
España	177 (89,4)
Ecuador	12 (6,1)
Perú	5 (2,5)
Marruecos	1 (0,5)
Reino Unido	2 (1)
Italia	1 (0,5)

ADVP: adición a drogas por vía parenteral.

Adherencia a la quimioprofilaxis y evolución del tratamiento

De los 215 a los que se indicó, 17 (8%) lo rechazaron inicialmente; de ellos, 5 (29%) eran inmigrantes. Comenzaron tratamiento 198 pacientes, de los cuales 39

(20%) recibieron quimioprofilaxis primaria y 159 (80%) secundaria. Un total de 169 pacientes (79%) completaron el protocolo de quimioprofilaxis. Por grupos de tratamiento, 35 pertenecían a la quimioprofilaxis primaria (80% de cumplimiento en ese grupo) y 134 a la quimioprofilaxis secundaria (79% de cumplimiento).

Abandonaron el tratamiento 24 pacientes (12%). En 20 de ellos el motivo de abandono fue desconocido (2 eran consumidores de alcohol), en 3 pacientes fue por toxicidad hepática leve y en un paciente por epigastralgia mantenida. La distribución de los pacientes que no acudieron a las revisiones fue: uno en la revisión a los 15 días, 7 en la revisión a los 30 días, 6 en la revisión a los 60 días y 10 en la revisión a los 120 días.

Hemos analizado los factores potencialmente asociados con la falta de cumplimiento del programa de control, entre ellos, la edad, el sexo, el abuso de alcohol, la presencia de hepatopatía previa, el tipo de quimioprofilaxis, la presencia de hepatotoxicidad o el hecho de ser inmigrante (tabla II). Sólo la condición de inmigrante mostró una tendencia significativa con la falta de cumplimiento (*odds ratio* = 3,42; intervalo de confianza del 95%, 1,03-11,04; *p* = 0,02).

Evaluación de la toxicidad hepática y de otros efectos adversos

Un total de 43 pacientes (22%) presentaron toxicidad hepática, que en 40 (93%) se calificó de leve y en 3 (7%) de grave. En la mayoría de los casos la toxicidad hepática evolucionó de forma asintomática. Sólo un 27% de los casos de toxicidad leve presentó síntomas gastrointestinales. De los 3 casos de toxicidad grave, sólo uno presentó síntomas (33%), que consistieron en vómitos y dolor abdominal. La exploración física fue normal. No encontramos diferencias entre el grado de

TABLA II
Grado de cumplimiento del tratamiento prescrito y factores asociados al abandono

Factor de riesgo	No cumplidor/total (%)	Cumplidor/total (%)	OR (IC del 95%)	p
Edad (años)				0,10
< 35	16/24 (67)	83/169 (49)	1	
≥ 35	8/24 (33)	86/169 (51)	0,48 (0,18-1,28)	
Sexo			0,49	
Varón	9/24 (38)	76/169 (45)	1	
Mujer	15/24 (62)	93/169 (55)	1,36 (0,52-3,59)	
Abuso de alcohol				1
No	23/24 (96)	163/169 (96)	1	
Sí	1/24 (4)	3/169 (4)	1,18 (0,02-10,43)	
Hepatopatía previa				1
No	24/24 (100)	166/169 (98)	1	
Sí	0/24 (0)	3/169 (2)	No calculable	
Tipo de tratamiento				0,42
Quimioprofilaxis primaria	3/24 (12)	35/169 (21)	1	
Quimioprofilaxis secundaria	21/24 (88)	134/169 (79)	1,83 (0,48-8,19)	
Hepatotoxicidad				0,33
No	21/24 (88)	129/169 (76)	1	
Sí	3/24 (12)	40/169 (24)	0,46 (0,10-1,75)	
Inmigrante				0,02
No	18/24 (75)	154/169 (11)	1	
Sí	6/24 (25)	15/169 (89)	3,42 (1,03-11,04)	

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

TABLE III
Factores de riesgo asociados con el desarrollo de hepatotoxicidad

Factor de riesgo	Hepatotoxicidad		OR (IC del 95%)	p
	Sí/total (%)	No/total (%)		
Edad (años)				0,31
< 35	19/43 (44)	82/155 (53)	1	
≥ 35	24/43 (56)	73/155 (47)	1,42 (0,68-2,96)	
Sexo				0,07
Varón	24/43 (56)	63/155 (41)	1	
Mujer	19/43 (44)	92/155 (59)	0,54 (0,26-1,13)	
Abuso de alcohol				0,04
No	38/43 (88)	150/155 (97)	1	
Sí	5/43 (12)	5/155 (3)	3,95 (0,93-16,79)	
Hepatopatía previa				1
No	43/43 (100)	152/155 (98)	1	
Sí	0/43 (0)	3/155 (2)	No calculable	
Tipo de tratamiento				0,03
Quimioprofilaxis primaria	3/43 (7)	36/155 (23)	1	
Quimioprofilaxis secundaria	40/43 (93)	119/155 (77)	4,03 (1,11-17,40)	
Immigrante				1
No	39/43 (91)	138/155 (89)	1	
Sí	4/43 (9)	17/155 (11)	0,83 (0,22-2,85)	

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

toxicidad y la presencia o ausencia de síntomas (fig. 2).

La aparición de la toxicidad ocurrió a lo largo de todo el tratamiento. La proporción de pacientes con hepatotoxicidad detectada en cada uno de los controles fue: 14 casos (33%) en la revisión a los 15 días, 15 (35%) en la revisión a los 30 días, 16 (37%) en la revisión a los 60 días, 23 (53%) en la revisión a los 120 días y 19 (44%) en la revisión a los 180 días.

Los casos de toxicidad grave que requirieron interrupción del tratamiento ocurrieron en el segundo mes (2 casos) y en el cuarto mes (un caso). Tras el reinicio de la quimioprofilaxis con isoniacida, un paciente completó el tratamiento, en otro reapareció la hepatotoxicidad y el tratamiento tuvo que suspenderse, y en el tercero, ante la negativa del paciente a tomar isoniacida, se ofreció como alternativa tratamiento con rifampicina durante 4 meses, que completó sin incidencias.

El análisis de cada uno de los factores de riesgo para la toxicidad hepática queda reflejado en la tabla III. En nuestra serie sólo el tipo de tratamiento se asoció de forma independiente con el desarrollo de hepatotoxicidad, como se muestra en la tabla IV.

Un total de 14 pacientes (7%) presentaron efectos secundarios no relacionados con la toxicidad hepática. La frecuencia y distribución de estos efectos adversos fue: intolerancia gástrica o dispepsia en 9 casos (64%), reacción alérgica con exantema cutáneo en 2 (14%), astenia en otros 2 (14%) y ginecomastia en uno (7%). No encontramos diferencias en la aparición de estos efectos adversos por grupos de edad para mayores o menores de 35 años, por sexo o por tipo de tratamiento. La evolución de estos casos fue: abandono en un caso, 3 suspensiones (uno por alergia y 2 por problemas gastrointestinales) y en 3 casos se inició profilaxis con rifampicina (uno por alergia y 2 por intolerancia).

TABLE IV
Variables asociadas de forma independiente con el desarrollo de hepatotoxicidad

Variable	OR	IC del 95%	p
Sexo	0,5561	0,2764-1,1188	0,09
Alcohol	1,6596	0,8649-3,1845	0,12
Tipo de tratamiento	3,7970	1,0980-13,1300	0,03

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Discusión

Con la aplicación de nuestro programa de prevención hemos conseguido realizar un estudio convencional de contactos en el 64% de todas las tuberculosis diagnosticadas en nuestra área sanitaria y en la totalidad de las tuberculosis pulmonares con diagnóstico bacteriológico en pacientes sin infección por el VIH. Sin embargo, la escasez de recursos no ha hecho posible, por el momento, incluir en el programa el estudio de los contactos del resto de los pacientes con

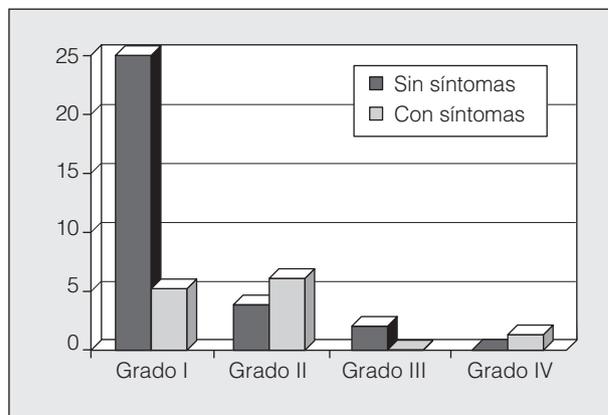


Fig. 2. Sintomatología en los 43 pacientes con toxicidad hepática.

tuberculosis, donde se encontraría el colectivo de tuberculosis relacionada con el VIH (que representa un 18% de todas las tuberculosis diagnosticadas en nuestra área), que en la actualidad debe estudiar el médico que diagnostica la enfermedad.

Se consiguió completar el estudio tuberculínico en el 83% de los contactos censados y un 79% de los pacientes a quienes se indicó tratamiento completó el esquema de quimioprofilaxis propuesto. El índice global de cumplimiento de la quimioprofilaxis es similar a los objetivos propuestos por el Plan de Salud de la Comunidad Valenciana 2001-2004¹⁴, y superior a los objetivos marcados por la normativa SEPAR publicada en el año 2002¹⁵. El éxito del programa lo atribuimos en parte a la estrecha monitorización y a la centralización del estudio en una consulta monográfica, lo que ha facilitado el control de los tratamientos.

Entre los factores que pueden afectar a la adherencia, en nuestro caso, sólo ser inmigrante (con un porcentaje de abandonos del 25% en este grupo) ha mostrado una influencia significativa. Esto nos debe hacer pensar que quizá en este colectivo, de gran importancia para el adecuado control de la tuberculosis, es necesario emplear modalidades de tratamiento distintas, como el tratamiento directamente observado, o bien pautas cortas¹¹, al igual que se hace en otros colectivos tradicionalmente no cumplidores (tales como pacientes adictos a drogas por vía parenteral, alcohólicos, indigentes, personas con infección por el VIH).

La toxicidad hepática de la isoniacida encontrada en nuestra serie, entendida como elevación de las transaminasas por encima de los valores normales, acompañada o no de síntomas, ha sido del 22%. Sólo el 1,5% del total de los pacientes tratados presentó toxicidad grave, que pudo controlarse con las medidas habituales y en ningún caso supuso hospitalización o riesgo vital para el paciente.

El estudio convencional de contactos es una de las actividades más eficaces en el control de la tuberculosis, después del diagnóstico temprano de la enfermedad y el control y seguimiento de los pacientes durante el tratamiento¹. En nuestro país prácticamente todas las comunidades autónomas, incluida la Comunidad Valenciana, disponen de programas de control de la tuberculosis, que en la mayoría de los casos contempla el estudio de contactos^{4,16}. Sin embargo, es llamativa la escasa información oficial acerca de esta actividad. Así, mientras que algunos de los trabajos publicados^{17,18} reflejan porcentajes elevados (74-84%) de enfermos con tuberculosis en los que se realiza estudio de contactos, se constata una discordancia con la información proporcionada por los organismos oficiales como el Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad Valenciana¹⁹, con porcentajes claramente descendentes (el 60% en 1998 y el 27,9% en 2002).

Pudimos estudiar al 83% de los contactos censados, con una media de 4,7 contactos/caso, cifra similar a la referida en 2 de los trabajos más representativos de la situación en España^{3,20}. Encontramos 3 casos nuevos de tuberculosis (0,8%), todos ellos en el domicilio del

paciente, cifra inferior a las referidas por diversos autores, entre el 1,8 y el 1,3%^{18,20,21}. El 45% de los contactos estudiados presentaba infección tuberculosa latente, porcentaje similar al comunicado en algunos de los trabajos publicados en nuestro país^{3,20}. El hallazgo de los nuevos casos de enfermedad, en primer lugar, y el adecuado tratamiento de los contactos infectados como elementos de un programa de control, después, refuerzan la importancia de realizar el estudio convencional de contactos^{1,11}.

El objetivo más importante de este programa era mejorar las tasas de cumplimiento del tratamiento. En este sentido el porcentaje encontrado ha sido bastante elevado y del todo comparable al hallado en estudios que evalúan el cumplimiento de pautas cortas²². Estos hallazgos refuerzan el empleo de la pauta tradicional de profilaxis de eficacia ampliamente demostrada durante 50 años de uso.

En cuanto al porcentaje de toxicidad hepática encontrada, con un 22% (43 casos), que podría parecer inicialmente elevado, es similar al de estudios²²⁻²⁴ donde se ha empleado un sistema de monitorización (clínico y analítico) similar al nuestro y en los que oscila entre el 23 y el 7%. Estos datos confirman la idea de que las elevaciones transitorias y mayoritariamente asintomáticas (72% en nuestro caso) de las transaminasas son frecuentes durante el tratamiento. Merece la pena destacar que no hemos encontrado correlación entre la presencia de síntomas y la gravedad de la toxicidad; así, 2 de los casos con toxicidad de grado III en los que se interrumpió el tratamiento no presentaban síntomas. Esto significa que de haber empleado una monitorización clínica, dichos casos no se habrían detectado, con el riesgo consiguiente que puede comportar la demora en la interrupción del tratamiento²⁵. Por ello nos parece que la monitorización de las transaminasas durante el tratamiento proporciona una seguridad adicional, demostrada en diversos trabajos por Byrd et al²³, Bailey et al²⁶ y Stuart et al²⁴. Sin embargo, otros autores como Nolan et al²⁷ y LoBue y Moser²⁸, empleando monitorización clínica, muestran toxicidades muy bajas (0,10-0,3%), y sin mortalidad. Esta baja frecuencia de toxicidad puede deberse al bajo porcentaje de pacientes mayores de 35 años incluidos (15-20%), ya que es en estos grupos de edad donde la toxicidad hepática aumenta^{7,23,26}, y es esto lo que ha determinado la recomendación de restringir la quimioprofilaxis secundaria a los mayores de 35 años en la normativa vigente²⁹. Por lo que respecta a la gravedad, sólo 3 casos (1,5% del total de los pacientes tratados) presentaron toxicidad grave, cifra inferior a la referida en otros trabajos^{22,24}. En cuanto al momento de aparición de la toxicidad, nuestros datos demuestran que puede ocurrir a lo largo de todo el tratamiento y que en ocasiones alcanza mayor intensidad hacia el final del mismo (en nuestro caso hubo porcentajes elevados en los meses cuarto y sexto), algo también descrito por algunos autores^{25,26}. Como factores de riesgo relacionados con la toxicidad sólo hemos encontrado asociación significativa de forma independiente con la duración del tratamiento. No hemos hallado asociación de hepatotoxicidad con otros factores tradicionalmente

descritos como el alcohol⁷, la edad^{6,7,23,26} o la existencia de hepatopatía previa⁶, aunque esto quizá puede deberse al limitado tamaño de la muestra.

En resumen, nuestros datos avalan la necesidad de progresar en los programas de control para poder generalizar el estudio de contactos a todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis y su adecuado seguimiento durante el tratamiento. Creemos que para su éxito es indispensable el apoyo de la Administración sanitaria, junto con el adecuado funcionamiento de las unidades (centralizando al máximo las tareas). El seguimiento durante el tratamiento mediante controles clínicos y analíticos periódicos contribuye al correcto cumplimiento y minimiza los frecuentes problemas de toxicidad y otros efectos secundarios de la isoniacida, independientemente de las características de los pacientes a los que se administra. Ciertos colectivos como los inmigrantes, de gran importancia para el control de la enfermedad, pueden necesitar pautas de tratamiento cortas o bien tratamiento directamente observado para facilitar la adherencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de los contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:151-6.
2. Jonson H, Lee B, Doherty E, Kelley E, McDonnell T. Tuberculin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuberc Lung Dis*. 1995;76:122-5.
3. Vidal R, Miravilles M, Caylá J, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:361-5.
4. Rodrigo T, Caylá JA, Galdós-Tangüis H, Jansa JM, Brugal T, García de Olalla P. Evaluación de los programas de control de la tuberculosis de las comunidades autónomas de España. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:6004-7.
5. American Thoracic Society. Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1965;96:558-60.
6. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-S47.
7. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117:991-1001.
8. Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated deaths: a review of the available information. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:494-7.
9. Snider DE Jr, Farer LS. Preventive therapy for tuberculosis infection: an intervention in need of improvement [editorial]. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:355-6.
10. Iseman MD, Bentz RR, Fraser SI, Locks MO, Ostrow JH, Sewell EM. Guidelines for the investigation and management of tuberculous contacts. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114:459-63.
11. Grupo de Trabajo del Área TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias) de la SEPAR. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 1992;28:270-8.
12. WHO ART adverse drug reaction terminology. Geneva: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring; 1979.
13. Epi-Info 6.0. Versión española. Centres For Disease Control & Prevention (CDC) Atlanta; 1996.
14. Plan de Salud de la Comunidad Valenciana. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Valencia: Conselleria de Sanitat; 2001. p. 151.
15. Grupo de Trabajo del Área TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias) de la SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Barcelona: Doyma; 2002. p. 28.
16. Orden de 7 de mayo de 1997, de la Conselleria de Sanitat, por la que se crea el Plan de Prevención y Control de la Tuberculosis. DOGV n.º 2.994, de 19 de mayo de 1997.
17. Molina Quilis R, Carbó Malonda RM, Miralles Espí MT, Fernández García C, Pérez Pérez E. Perfil epidemiológico de la tuberculosis en un área de salud de la Comunidad Valenciana (1998-2000). *Aten Primaria*. 2002;29:425-9.
18. Ferrando MC, Mora H, De Torres MJ, Pascual M. TBC evitadas tras 6 años de estudio de contactos en el Área 14 de la Comunidad Valenciana. *Arch Bronconeumol*. 1999;35 Supl 2:49.
19. Pérez Gonzalvo ME, Damiá D, Martínez Bodí R, Jordá D, Vanalclocha H, Sanz M. Situación epidemiológica de la tuberculosis en la Comunidad Valenciana durante el período 1998-2002 [resumen C-15]. Libro de Resúmenes del X Congreso de la Sociedad Valenciana de Neumología, 2003.
20. Alsedá M, Godoy P. Estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un área semiurbana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:281-6.
21. Fernández Fabrellas E, Martínez Moragón E, Ripollés Peris F, Chover Lara JR. Tuberculosis en el Área 3 de la Comunidad Valenciana. Resultados de un Programa de Control y Vigilancia. *Arch Bronconeumol*. 2001;37 Supl 1:111.
22. Martínez Alfaro E, Serna E, Solera J, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, et al. Cumplimiento, tolerancia y eficacia de una pauta corta de quimioprofilaxis para el tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:401-4.
23. Byrd CR, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. *JAMA*. 1979;241:1239-41.
24. Stuart RL, Willson J, Grayson L. Isoniazid toxicity in health care workers. *Clin Infect Dis*. 1999;28:895-7.
25. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Kamal GJ, Epler GR. Liver physiology and disease. *Gastroenterology*. 1975;69:289-302.
26. Bailey WC, Taylor SL, Dascomb HE, et al. Disturbed hepatic function during isoniazid chemoprophylaxis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107:523-9.
27. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA*. 1999;281:1014-8.
28. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:443-7.
29. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1359-74.