

Cumplimiento y tolerancia terapéutica de la quimioprofilaxis antituberculosa

OBJETIVOS

La quimioprofilaxis antituberculosa (QP) es una de las principales intervenciones en la cadena de actuaciones para la prevención de la tuberculosis (TBC), evitando que las personas infectadas por el bacilo tuberculoso lleguen a desarrollar la enfermedad^{1,2}. Se considera que un conjunto de fallos en las medidas de control puede hacer que se encuentre correctamente controlado menos de un 15% de las personas a riesgo, uno de los más importantes es la no cumplimentación de la quimioprofilaxis, un hecho bien conocido desde los trabajos de Comstock³ en los años 70. El Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis de Murcia incluye entre sus actividades el estudio y seguimiento de personas en contacto con enfermos de tuberculosis y de infectados de población general en todo el ámbito de la Región de Murcia, realizando control de contactos a un 70% del total de enfermos declarados, con una media de 7,4 contactos por caso, de los que una cuarta parte son propuestos para realizar quimioprofilaxis secundaria antibacilar. El objetivo de este estudio es conocer el grado de cumplimiento y la tolerancia terapéutica de la quimioprofilaxis antituberculosa en nuestro medio, así como describir y analizar sus factores condicionantes.

MÉTODOS

Han sido estudiadas 587 personas propuestas para realizar QP en el

periodo comprendido entre Enero de 1995 y Junio de 1996 por el Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis de Murcia. La pauta general indicada es de 6 meses de duración con Isoniacida en régimen diario y a la dosis estándar de 5 mg. por kilo y día con un máximo diario de 300 mg., siguiendo los criterios generales de indicación de la quimioprofilaxis propuestos por la SEPAR⁴ y el Consenso Nacional de Tuberculosis⁵, observando también las recomendaciones de la A.T.S.⁶. Tras la propuesta de QP, y hasta la finalización de la misma, se realiza un seguimiento estándar mediante controles en consulta médica cada 2 meses. Se considera que ha completado la profilaxis el paciente que acude a todas las consultas hasta la finalización de los seis meses sin abandono o incumplimiento. Durante el periodo estudiado el procedimiento de control de la QP tuvo un carácter pasivo, sin actuaciones programadas de llamada o visita domiciliaria para la recaptación de abandonos.

Se ha estudiado una serie de variables vinculadas con la tolerancia y la adhesión terapéutica como son: el sexo y la edad; los antecedentes personales relacionados con testificaciones tuberculínicas y quimio-

profilaxis anteriores, los antecedentes de hepatitis sin secuelas y los de alergias, así como los antecedentes familiares de TBC; la presencia de síntomas que pudieran estar relacionados con TBC en la consulta inicial; la relación de contacto o convivencia con un enfermo TBC, los factores y situaciones de riesgo para TBC, segregando entre ellos aquellos factores que tienen un origen social; y variables geográficas como la pertenencia a una determinada área de salud o la distancia kilométrica al centro de consulta, variables en las que se describe la tasa total y específica de cumplimiento y su análisis en tablas de contingencia mediante técnicas de chi-cuadrado, identificando los principales factores relacionados con el incumplimiento por medio de un modelo multivariante de regresión logística, mediante los programas SPSS y EGRET.

RESULTADOS

Intolerancias

Treinta y dos pacientes (5,5%) han presentado intolerancias que obligaron a dejar el tratamiento antes de los seis meses, 21 de ellos por toxicidad hepática (3,6%) (Tabla 1). Las intolerancias más frecuentes

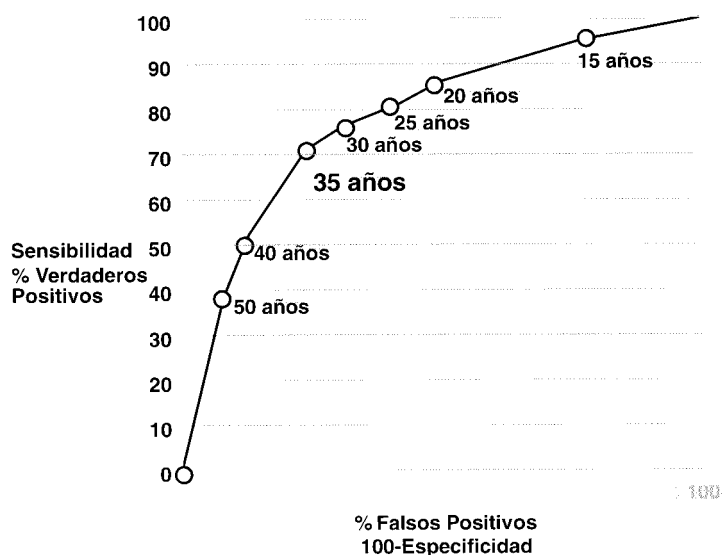
Tabla 1. Origen clínico de las intolerancias que han obligado al abandono de la profilaxis.

Intolerancias	nº	Tasa/100	%
Hepática	21	3,6	65,6%
Digestiva	9	1,5	28,1%
Neurol. central	1	0,2	3,1%
Hipersensibilidad	1	0,2	3,1%
Total intolerancias	32	5,5	100,0%
Sin intolerancias	555	94,5	
Total	587	100,0	

Tabla 2. Distribución de la tasa de intolerancia según edad y sexo

	n	Todas las Intolerancias	Tasa/100	Intolerancia hepática	Tasa/100
Edad					
Hasta 14 años	131	1	0,8	1	0,8
15 a 24 años	200	8	4,0	3	1,5
25 a 34 años	106	3	2,8	2	1,9
35 a 44 años	65	5	7,7	4	6,2
45 a 54 años	47	8	17,0	5	10,6
55 o más años	38	7	18,4	6	15,8
Sexo					
Mujer	321	18	5,6	13	4,0
Varón	266	14	5,3	8	3,0
Total	587	32	5,5	21	3,6

Figura 1. Curva R.O.C. para determinar el punto de inflexión de la edad respecto a la toxicidad hepática de la Quimioprofilaxis antituberculosa con Isoniacida.



(65,6%) han sido de tipo hepático- confirmadas analíticamente por una elevación de transaminasas hepáticas tres veces superior al valor basal- que se han presentado en un total de 21 casos lo que supone una tasa específica del 3,6/100, aunque debemos señalar que en otros ocho casos se produjo elevación asintomática de transaminasas que cedió sin necesidad de suspender el tratamiento. Las alteraciones digestivas sin afectación hepática se han presentado en 9 casos (28,1%) con una tasa de 1,5 casos por cada 100 pacientes. El estudio muestra un mayor grado de intolerancia terapéutica según aumenta la edad ($p < 0,001$) (Tabla 2). Se aprecia un importante aumento de toxicidad hepática a partir de los 35 años, comprobando que la proporción de efectos adversos hepáticos por encima de esta edad (10/100) es 7 veces mayor que la hallada hasta los

34 años (1,4/100), confirmando mediante curva ROC que la edad de 35 años es un umbral para valorar grupos de menor/mayor riesgo de daño hepático provocado por la Isoniazida (figura 1). La distribución de intolerancias por sexo no muestra diferencias significativas, aunque las de origen hepático sean algo más frecuentes en mujeres. Tampoco se ha encontrado asociación en otras variables que en principio podrían estar relacionadas con la intolerancia terapéutica (antecedentes de hepatitis, alergias).

Cumplimiento

De los 555 pacientes que no presentaron intolerancias, 405 (73%) completaron seis meses de profilaxis. En la Tabla 3 se presenta la tasa de cumplimiento en cada una de las variables estudiadas y su significación estadística. El comportamiento de la edad en relación con el

cumplimiento terapéutico es singular: se observa un alto grado de cumplimiento en la edad infantil seguido de un empeoramiento en las edades jóvenes y medias de la vida, aumentando de nuevo en las edades más avanzadas. La distribución en dos grupos de edad permite confirmar que las edades extremas (menor de 15 y mayor de 54 años) cumplimentan mucho mejor que el grupo de edades intermedias (entre 15 y 54 años). La tasa de cumplimiento es significativamente mayor en las mujeres que en los varones, pero el análisis por grupos de edad (Tabla 4) indica que esta diferencia se produce sobre todo entre los 15 y 54 años, y de forma muy acusada en el grupo de 35 a 44 años, no presentando diferencias entre los dos sexos o siendo algo superior el cumplimiento en el varón en edades menores de 15 años o después de los 54.

Se comprueba que la presencia de antecedentes personales relacionados con tuberculosis mejora el porcentaje de cumplimiento. Sin embargo, el pequeño incremento hallado en la cumplimentación de los pacientes que presentan antecedentes familiares antiguos relacionados con TBC no es significativo. Otros antecedentes de interés como haber padecido hepatitis sin secuelas, o antecedentes de alergia de algún tipo disminuyen la cumplimentación terapéutica, en este último caso de forma cercana a la significación estadística. La presencia de síntomas compatibles con afección tuberculosa (síntomas respiratorios o constitucionales) en la consulta inicial no condiciona diferencia alguna en el cumplimiento.

No se encuentran diferencias significativas en la cumplimentación de los pacientes que acuden como contactos de un enfermo y los que acuden como infectados detectados en prospecciones tuberculínicas de carácter general (escolares, programas de atención al niño, etc.). Se aprecia que los contactos laborales y los de relación extrafamiliar, como son amigos y vecinos, cumplimentan algo peor la profilaxis, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

La presencia de factores de riesgo para enfermar de tuberculosis muestra que sólo un 25% de estos pacientes completa los seis meses de profilaxis (12 meses en el caso de VIH+). Se debe matizar que los factores que condicionan tan bajo nivel de cumplimiento son los que tienen un origen social como es el alcoholismo y la adicción a drogas so-

Tabla 3. Tasa total y específica de cumplimiento de la quimioprofilaxis antibacilar y significación p del estadístico χ^2 . Comparación de la distancia media al centro asistencial entre pacientes cumplidores e incumplidores

	n	Cumplimiento (Tasa/100)		n	Cumplimiento (Tasa/100)
Total	555	73,0	Contacto de enfermo TBC (p=0,32)		
			No	76	77,6
			Sí	479	72,2
Sexo (p=0,04)			Familiar conviviente	131	71,0
Mujer	303	76,6	Familiar no conviviente	120	75,0
Varón	252	68,7	Contacto laboral	17	64,7
Edad en 6 grupos (p=0,004)			Contacto escolar	175	73,1
Hasta 14 años	130	86,2	Otros (amigos, vecinos, etc.)	36	66,7
Hasta 4 años	8	100,0	Factores de riesgo (p=0,006)		
5 a 9 años	66	86,4	No	547	73,7
10 a 14 años	56	83,9	Sí	8	25,0
15 a 24 años	192	70,3	Alcoholismo	1	0,0
25 a 34 años	103	68,0	ADVP	3	0,0
35 a 44 años	60	65,0	ADVP y VIH(+)	1	0,0
45 a 54 años	39	64,1	Diabetes	1	100,0
55 o más años	31	77,4	Neoplasias	2	50,0
Edad en 2 grupos (p<0,001)			Situaciones de riesgo (p=0,26)		
Menor de 15 y mayor de 54 años	161	84,5	No	546	73,3
Entre 15 y 54 años	394	68,3	Sí	9	55,5
Antec. personales rel. TBC (p=0,08)			Estancia en prisión	4	0,0
No	493	71,8	Conducta asocial	2	100,0
Sí	62	82,3	Personal sanitario y a riesgo	3	100,0
Antec. de Alergias (p=0,06)			Riesgo de origen social (p=0,002)		
No	538	73,6	No	546	73,8
Sí	17	52,9	Sí	9	22,2
Antec. de Hepatitis (p=0,24)			Áreas de Salud (p=0,56)		
No	546	73,3	Murcia	264	71,2
Sí	9	55,6	Cartagena	55	74,5
Antec. familiares de TBC (p=0,44)			Lorca	5	80,0
No	522	72,6	Noroeste	9	66,7
Sí	33	78,8	Altiplano	1	0,0
Presencia de Síntomas (p=0,33)			Vega del Segura	220	75,0
No	503	73,6			
Sí	52	67,3			

Distancia media (N.S.)

Cumplidores	23,9 km
No cumplidores	23,6 km

Tabla 4. Tasa de cumplimiento de la quimioprofilaxis según grupos de edad y sexo.

	Mujeres		Varones	
	n	Cumplimiento (Tasa/100)	n	Cumplimiento (Tasa/100)
Hasta 14 años	67	85,1	63	87,3
15 a 24 años	99	76,8	93	63,4
25 a 34 años	55	74,5	48	60,4
35 a 44 años	38	73,7	22	50,0
45 a 54 años	20	65,0	19	63,2
55 o más años	24	70,8	7	100,0

bre todo. Algo similar ocurre con aquellas situaciones de riesgo que influyen sobre la infección tuberculosa, por ello se han agrupado en la variable riesgo de origen social aquellos factores que tienen en común una problemática de origen social (alcoholismo, toxicomanía, etc.), encontrando que es un factor que incide de forma muy negativa en el cumplimiento terapéutico, en el que sólo uno de cada cinco pacientes llega a completar la profilaxis.

No se han hallado importantes diferencias geográficas por municipios ni por áreas de salud en la cumplimentación terapéutica. Tampoco la distancia kilométrica al centro de

Situación regional de las Enfermedades de Declaración Obligatoria.
Semanas 37 a 40 (del 13 de septiembre al 10 de octubre de 1998). Distribución semanal

Enfermedades		Casos notificados												Casos acumulados		
		Semana 37			Semana 38			Semana 39			Semana 40			Semanas 1 a 40		
		1998	1997	Mediana	1998	1997	Mediana	1998	1997	Mediana	1998	1997	Mediana	1998	1997	Mediana
Gripe	1980	216	259	234	374	222	307	618	390	466	1.089	386	839	102.525	135.485	69.240
Tuberculosis respiratoria	1980	2	3	3	3	2	4	3	0	4	8	4	3	122	147	160
Meningitis Tuberculosa	1997	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	1	2	-
Otras tuberculosis	1986	0	3	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	23	27	30
Legionelosis	1997	1	0		0	0		0	1		0	0		16	5	
Hepatitis A	1997	0	0		0	0		0	1		1	0		75	25	
Hepatitis B	1997	1	0		0	0		0	1		0	3		16	25	
Otras hepatitis vírica	1997	0	0		1	0		0	0		0	0		17	32	
Fiebres tifoidea y paratif.	1980	0	1	0	1	1	1	1	2	0	0	0	0	12	16	18
Disentería	1982	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3
Toxiinfecciones-Alimen.	1983	81	6	6	24	1	3	5	5	9	40	0	2	429	329	385
Varicela	1980	8	16	8	11	33	9	7	16	10	13	18	16	6.127	7.701	7.546
Sarampión	1980	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	10	36	43
Rubeola	1980	0	0	0	0	1	0	1	0	0	3	2	1	23	77	96
Parotiditis	1980	0	0	0	0	1	1	0	3	2	0	1	1	113	38	38
Tosferina	1980	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	49	12
Enfermedad meningocóc.	1980	0	0	0	1	2	0	0	0	1	1	1	1	27	67	36
Otras meningitis	1986	0	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	39	340	33
Sífilis	1982	0	0	0	2	1	0	1	0	0	1	1	0	25	19	19
Infección gonocócica	1982	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	13	17	17
Fiebre exantemática me.	1981	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	7	9	9
Brucelosis	1980	2	2	1	2	2	1	2	0	0	1	4	1	41	73	70
Sífilis congénita	1997	0	0		0	0		0	0		0	0		1	0	
Paludismo	1980	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	4	1	1

* Mediana se calcula sobre el último quinquenio. ** No existen las enfermedades si se casos notificados en año actual.

Porcentaje de declaración (*)
Semanas 37 a 40 (del 13 de septiembre al 10 de octubre de 1998).

Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración	Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración
Abanilla	4.988	95,8	Calasparra	8.509	91,7
Abarán	12.229	100,0	Campos del Río	1.815	33,3
Águilas	27.802	100,0	Caravaca de la Cruz	19.475	95,0
Albudeite	1.263	62,5	Cartagena	166.419	98,0
Alcantarilla	35.017	100,0	Cehegín	11.777	87,5
Aledo	896	37,5	Ceutí	7.140	100,0
Alguazas	7.627	100,0	Cieza	31.742	97,4
Alhama de Murcia	14.636	72,2	Fortuna	5.859	100,0
Archena	14.140	90,0	Fuente Álamo de Murcia	7.591	100,0
Beniel	8.525	100,0	Jumilla	19.122	93,8
Blanca	5.363	100,0	Librilla	3.814	100,0
Bullas	9.863	100,0	Lorca	66.249	98,9

(*) Num. de declaraciones numeradas recibidas / (**) Num. de médicos de atención primaria en las cuatro semanas

*Distribución por áreas de salud de las Enfermedades de Declaración Obligatoria.
Semanas 37 a 40 (del 13 de septiembre al 10 de octubre de 1998)*

	Áreas de Salud												REGIÓN	
	Murcia		Cartagena		Lorca		Noroeste		Altiplano		Oriental		TOTAL	
Población	455.459		257.340		127.245		57.194		47.717		157.514		1.102.469	
	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.
Enfermedades														
Gripe	977	35.400	266	15.492	540	25.604	13	6.331	17	3.457	484	16.241	2.297	102.525
Tuberculosis respiratoria	5	45	6	49	2	5	0	1	0	2	3	20	16	122
Meningitis Tuberculosa	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Otras tuberculosis	1	13	0	7	0	0	0	0	1	1	0	2	2	23
Legionelosis	0	8	0	3	1	3	0	2	0	0	0	0	1	16
Hepatitis A	0	31	1	13	0	8	0	5	0	0	0	18	1	75
Hepatitis B	1	8	0	4	0	1	0	1	0	0	0	2	1	16
Otras hepatitis víricas	0	7	1	8	0	0	0	1	0	0	0	1	1	17
Fiebres tifoidea y paratifoidea	1	4	1	5	0	1	0	1	0	1	0	0	2	12
Disentería	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Toxiinfecciones-alimentarias	50	154	8	57	3	18	0	54	83	101	6	41	150	425
Varicela	16	2.626	11	1.309	2	656	0	628	0	43	10	865	39	6.127
Sarampión	0	4	0	2	1	2	0	1	0	0	0	1	1	10
Rubeola	1	10	0	6	0	3	0	0	0	0	3	4	4	23
Parotiditis	0	85	0	11	0	4	0	3	0	1	0	9	0	113
Tosferina	0	6	1	2	0	3	0	0	0	1	0	1	1	13
Enfermedad meningocócica	0	12	0	1	1	8	0	0	0	3	1	3	2	27
Otras meningitis	1	21	0	8	0	5	0	1	0	2	0	2	1	39
Sífilis	1	5	2	18	0	1	0	0	1	1	0	0	4	25
Infección gonocócica	0	3	1	7	0	1	0	1	0	0	0	1	1	13
Fiebre exantemática mediterránea	0	2	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7
Brucelosis	2	10	2	16	1	5	2	7	0	0	0	3	7	41
Sífilis congénita	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Paludismo	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4

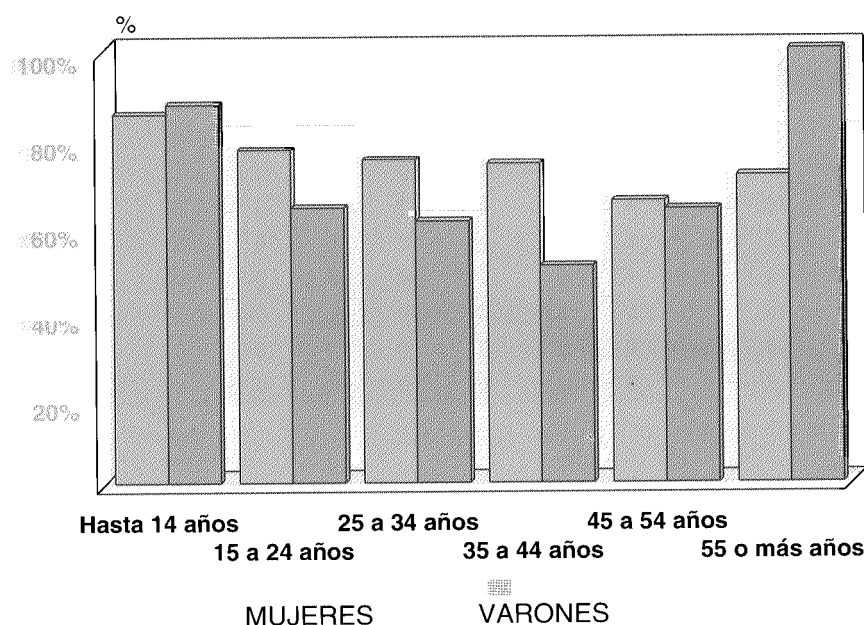
*Porcentaje de declaración ⁽¹⁾
Semanas 37 a 40 (del 13 de septiembre al 10 de octubre de 1998)*

Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración	Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración
Lorquí	5.414	100,0	Torre Pacheco	18.021	90,4
Mazarrón	16.778	100,0	Torres de Cotillas, Las	16.077	97,2
Molina de Segura	42.053	42,7	Totana	21.557	100,0
Moratalla	7.570	93,8	Ulea	1.006	62,5
Mula	13.028	54,5	Unión, La	12.957	100,0
Murcia	364.571	76,4	Villanueva del Río Segura	1.568	87,5
Ojós	714	100,0	Yecla	28.595	92,2
Pliego	3.180	100,0	Santomera	9.610	100,0
Puerto Lumbreras	10.741	100,0	Alcázares, Los	5.256	100,0
Ricote	1.594	75,0			
San Javier	16.502	100,0	Total Región	1.102.469	87,6
San Pedro del Pinatar	13.816	66,7			

Tabla 5. Odds ratio e intervalo de confianza al 95% de los factores que influyen en el incumplimiento de la quimioprofilaxis antibacilar, incluidos en el modelo multivariante final de regresión logística.

	OR	I. C. al 95%
Sexo Varón		
Edad < 15 y > 55 años	0,58	0,23 - 1,44
Edad de 15 a 54 años	1,84	1,19 - 2,85
Edad entre 15 y 54 años		
Mujer	1,46	0,79 - 2,71
Varón	4,63	2,08 - 10,29
Riesgo de origen social	9,31	1,76 - 49,34
Antec. de Alergias	2,87	1,02 - 8,04
Antec. personales TBC	0,49	0,24 - 0,99

Figura 2. Quimioprofilaxis antibacilar. Tasa de cumplimiento según sexo y grupos de edad.



atención ha influido en el cumplimiento, la distancia media es similar en los pacientes que han completado el tratamiento (23,9 km.) que en los que no lo han hecho (23,6 km.). Tampoco se advierten diferencias entre cronas kilométricas de 0, 10, 20, 30, 40 y 50 km., sólomente por encima de 60 km. se presenta una ligera disminución en el cumplimiento (63,3%) que no llega a ser significativa.

Factores asociados con el incumplimiento

Se ha realizado un análisis de regresión logística para comprobar cuales son los factores que influyen en el incumplimiento de la quimioprofilaxis antibacilar en nuestro medio. La variable dependiente es la no cumplimentación de la QP durante un mínimo de seis meses y las

variables predictoras son aquellos factores que en el análisis multivariante muestran un efecto estadísticamente significativo tras el ajuste por el resto de variables.

El modelo final ajustado (Tabla 5) muestra que los principales factores relacionados con el incumplimiento son: el antecedente de alergias, los antecedentes personales relacionados con la tuberculosis, los factores de riesgo de origen social, y la interacción de sexo y edad.

En el ajuste de este modelo ha sido agrupada la edad en dos categorías: a) menor de 15 y mayor de 54 años; y b) de 15 a 54 años. Esta agrupación se debe a que en el diseño del modelo inicial considerando los seis grupos de edad previamente definidos se comprueba la práctica igualdad en el efecto sobre el incumplimiento del grupo menor

de quince años con el mayor de 54 años, así como la ausencia de diferencias entre los otros cuatro grupos de edades intermedias.

La presencia de la interacción sexo-edad indica que el efecto de la edad sobre el incumplimiento de la quimioprofilaxis depende del sexo del individuo y, a su vez, el efecto del sexo depende de la edad. Así se comprueba que el factor sexo varón presenta un comportamiento muy distinto en uno u otro grupo de edad: en el grupo menor de 15 y mayor de 54 años presenta un efecto protector (OR=0,58), es decir, los varones incumplen menos que las mujeres en este grupo de edad; sin embargo, en el grupo de 15 a 54 años el incumplimiento es significativamente superior en el varón (OR=1,84). De igual forma, comprobamos que el grupo de edad entre 15 y 54 años presenta en las mujeres un incumplimiento 1,46 veces mayor que en el otro grupo de edades, incumplimiento que es aún mayor y estadísticamente significativo (OR=4,62) cuando se trata de varones.

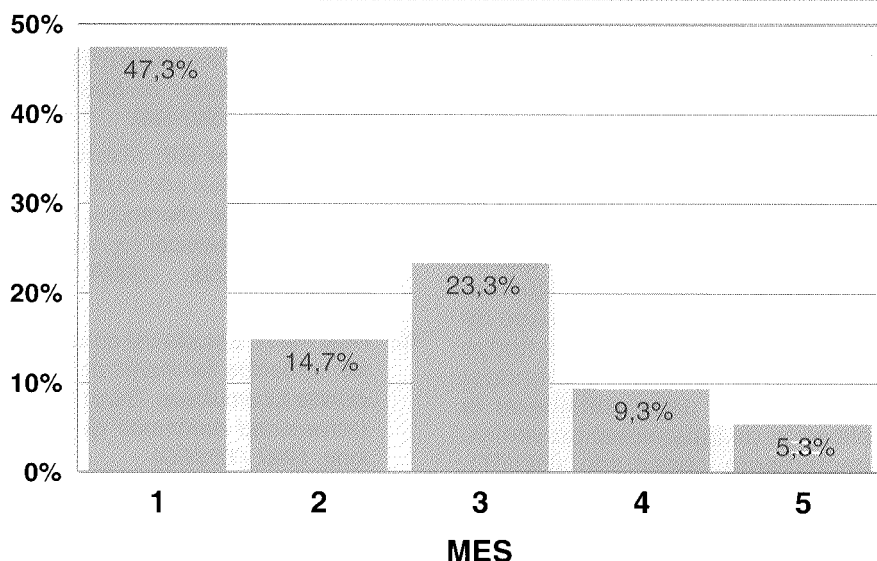
Los factores de riesgo de origen social, aunque son pocos los pacientes del estudio en esta situación, adquieren una gran relevancia como factor de incumplimiento, aumentando en más de nueve veces el riesgo de no cumplir la profilaxis (OR=9,31). El pequeño número de casos hace que la amplitud de su intervalo de confianza sea grande y por tanto exista un alto grado de incertidumbre en la estimación.

El antecedente de alergias es también un factor significativo que aumenta el riesgo de incumplimiento 2,87 veces. Finalmente, la presencia de antecedentes personales relacionados con TBC se muestra como un factor de protección, disminuyendo el riesgo de incumplimiento en 0,49 veces o, dicho de otro modo, aumentando 2,04 veces la probabilidad de cumplimiento.

4. DISCUSIÓN

La intolerancia hepática a la isoniazida ha sido ampliamente descrita en la literatura médica desde los inicios de la moderna terapia antibacilar^{1,2,6}. Con carácter general, se considera que la QP con Isoniazida produce una hepatopatía leve con una elevación asintomática de transaminasas en un 10-20% de los casos^{1,6} que no suele precisar la interrupción terapéutica, sólo en un 0,5-1% se presenta hepatopatía grave con alteración bioquímica y sintomatología clínica severa². La mortalidad por hepatopatía debida a Isonia-

Figura 3. Distribución mensual del porcentaje de incumplimiento de la QP.



zida es muy rara y generalmente es debida al mantenimiento de la QP en presencia de trastornos hepáticos severos, especialmente en pacientes alcohólicos y con hepatopatía previa, la extensa revisión realizada por Salpeter⁷ indica una incidencia muy baja, en torno a 0,001%. En este trabajo se ha considerado toxicidad hepática a la presencia de una elevación de las transaminasas a un valor tres veces por encima del basal y como población de referencia todas las personas a las que se indicó QP, presentando una tasa global de toxicidad hepática del 4,9% aunque sólo en el 3,6% se consideró necesario suspender la QP, porcentaje similar al del estudio de Hortonedá et al. (2,8%)⁸, menor que en la serie estudiada por Byrd et al. (6,4%)⁹ y mayor que el señalado por Vidal Pla (1,8%)¹⁰.

Por otra parte, la proporción de intolerancias (incluidas las no hepáticas) que han obligado a dejar el tratamiento en este estudio (5,5%) es similar a la encontrada por Racine-Perraud y Zellweger en Lausanne (5,6%)¹¹ y algo menor que la hallada por Camins et al. en trabajadores de un hospital de Atlanta (9,6%)¹², aunque éste no incluye niños.

Aunque los grupos de individuos no sean totalmente comparables e incluso algunos aspectos metodológicos sean diferentes, las tasas de cumplimiento de la QP en nuestro estudio (73/100) son muy parecidas a las encontradas en otros trabajos realizados en España¹³⁻¹⁶ y en otros países europeos¹¹, algo más altas que las halladas en USA¹⁷⁻²¹ y Canadá²², e inferiores a las obtenidas recientemente por Vidal et al. en Barcelona (83/100)²³.

Desde hace años se admite que la tasa de abandonos de la QP aumenta con la edad²⁴, aunque en algún estudio se ha asociado la edad madura con un mejor cumplimiento del tratamiento antibacilar²⁵, también algún trabajo informa de un mejor cumplimiento en el varón⁸. En este estudio, tal como se ha descrito en el apartado de resultados, se comprueba una compleja relación entre edad y sexo, de forma que las mujeres cumplen mejor en las edades medias y los varones en las extremas, es probable que estas diferencias estén vinculadas a factores laborales y de vida social que condicionan todavía las actividades de relación varón-mujer en nuestro medio.

El estudio realizado por Vidal López et al. en niños menores de 14 años encontraba una discreta mejor cumplimentación en los que eran contactos de un enfermo que en los no

contactos (70% vs 68%)¹⁴. De forma similar, la pequeña ventaja que muestran los no contactos sobre los contactos en nuestro estudio (77% frente a 72%) se debe a que la mayoría de los no contactos son niños, que cumplimentan mejor. Así, considerando sólo los menores de 14 años, se comprueba que la proporción de cumplimiento en contactos (87%) es ligeramente superior a los no contactos (85%). Esta misma razón justifica la también pequeña ventaja en el cumplimiento de los familiares no convivientes sobre los convivientes (75% vs 71%), ya que la edad media de los primeros es sensiblemente menor (27,8 vs 35,0). De todas formas, estas pequeñas diferencias no muestran significación estadística.

Diversos estudios reconocen como factores predictores de mal cumplimiento en el tratamiento de la enfermedad e infección TBC a la edad, el sexo y a factores sociales como la adicción a drogas, la falta de soporte familiar, el desempleo o el analfabetismo^{26,27}, considerando con carácter general que uno de cada cuatro enfermos no termina el tratamiento y uno de cada tres propuestos a QP no la completa. Se ha comprobado que en la práctica clínica las predicciones que se hacen sobre la no adherencia al tratamiento no alcanzan un 50% de los aciertos²⁷, por ello han sido propuestas diversas medidas para identificar abandonos e irregularidades y para monitorizar el cumplimiento terapéutico como son el contaje de píldoras, los test de orina y las entrevistas estructuradas²⁷⁻²⁹. En este estudio no se han realizado controles de muestras de orina, lo que

puede constituir una limitación para valorar la tasa real de cumplimiento, aunque el control del cumplimiento se ha llevado a cabo de forma rigurosa mediante entrevista detallada por personal con mucha experiencia y, por otra parte, en los últimos años se han señalado algunos inconvenientes de los test de orina que hacen menos determinante su utilización sistemática²⁷.

El registro de pacientes no recoge información sobre los aspectos más específicos que caracterizan deficiencias de tipo socioeconómico (familia, ingresos, paro, nivel educativo) y que han sido señalados como predictores de incumplimiento^{17,27}, por lo que es probable que esta variable no esté suficientemente representada, de todas formas se aprecia una considerable y significativa influencia de los factores sociales en el cumplimiento de la QP una vez ajustados por otros factores, lo que permite reconocerlos como un aspecto esencial a tener en cuenta en las actuaciones para la mejora de la adhesión terapéutica. Otros informes consideran de gran trascendencia la intención inicial de seguir el tratamiento como factor primordial para la continuidad a largo plazo de la profilaxis, indicando que el principal predictor del cumplimiento es la adherencia tras el primer mes³⁰. En este estudio se comprueba que casi la mitad de los abandonos (47,3%) ocurre antes de cumplir el primer mes de profilaxis (Figura 3), lo que está de acuerdo con este criterio y hace proponer un control más estrecho e incrementar el estímulo del cumplimiento en las primeras semanas de QP.

Estos resultados animan al estable-

cimiento de programas de mejora del control y cumplimiento, así como a la investigación de factores más específicos y operativos en la adherencia terapéutica a la QP.

5. CONCLUSIONES

La tasa de cumplimiento de la quimioprofilaxis en la Región de Murcia se halla en una situación intermedia respecto a la encontrada en España en los últimos años, situación que es mejorable con medidas de intervención dirigidas a grupos de riesgo de origen social (ADVP, falta de apoyo familiar, alcohólicos, vagabundos) en los que se debe considerar la aplicación de tratamiento preventivo directamente observado (DOPT), sin embargo es probable que una serie de actividades de control y llamada e incluso visita domiciliaria de apoyo en casos con mayor riesgo de incumplimiento en ciertos grupos de edad, sobre todo varones entre 35 y 44 años y con especial atención a las primeras semanas de la profilaxis, pueda mejorar la adhesión terapéutica en población general.

Referencias bibliográficas

1. March P de, Alcaide J, Salleras L, Gili M. Informe: La tuberculosis en Cataluña. Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña. Barcelona, 1983.
2. Vidal Pla R, March Ayuela P de. Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa. Monografías Clínicas en Neumología 4. Ed Doyma, Barcelona 1992.
3. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis?. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 780-785.
4. Grupo de Trabajo TIR. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Quimioprofilaxis antituberculosa Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 270-278.
5. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31
6. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
7. Salpeter SR. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993; 159: 560-564.
8. Hortonedá Gimenez M, Alfonso Sanchez JL, Cortes Vizcaino C, Sabater Pons, A. Quimioprevención antituberculosa: hepatotoxicidad y cumplimiento terapéutico. *An Med Interna* 1993; 10 (12): 587-589.
9. Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1.000 patients. *JAMA* 1979; 241:1239-41,
10. Vidal Pla R. Estudio del contagio en los contactos familiares de los pacientes tuberculosos. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1990. (TESEO)
11. Racine-Perreaud E, Zellweger JP. Chimiotherapie antituberculeuse preventive chez 250 patients du dispensaire antituberculeux de Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124 (17): 705-711.
12. Camins BC, Bock N, Watkins DL, Blumberg HM. Acceptance of isoniazid preventive therapy by health care workers after tuberculin skin test conversion. *JAMA* 1996; 275(13): 1013-1015.
13. Gavira R, Gómez F, Otero MJ, Barrueco M, Domínguez-Gil A. Seguimiento del tratamiento antituberculoso. *Rev Clin Esp* 1994; 9:677-681
14. Vidal López ML, Aparicio Rodrigo M, Martín Peinador Y, Rodríguez López C, García de Miguel MJ, García Hortelano J. Quimioprofilaxis antituberculosa: Grado de cumplimiento en la población pediátrica. *An Esp Pediatr* 1992; 3:189-192.
15. López F, Alabaladejo C, Centelles M, Romera M, Bigorda J. Evaluación de un programa de prevención y control de la tuberculosis (1987-1989). *Aten Primaria* 1990; 8: 561-566.
16. Alcaide Megías J, Altet Gómez M^aN, Canela Soler J, Serra Majen L, Garrido Morales P, Navas Alcalá E, et al. Influencia de la educación sanitaria en el cumplimiento de la quimioprofilaxis antituberculosa en niños: ensayo comunitario. *Rev Clin Esp* 1990; 2 :89-92.
17. Barnwel MD, Chitkara R, Lamberta F. Tuberculosis prevention project. *J Natl Med Assoc* 1992; 12: 1014-1018
18. 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; 1:57-60
19. Alcabes P, Vossen P, Cohen R, Braslow C, Michaels D, Zoloth S. Compliance with isoniazid prophylaxis in jail. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1194-7.
20. Kohn MR, Arden MR, Vasilakis J, Shenker IR. Directly observed preventive therapy. Turning the tide against tuberculosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:727-9.
21. Sorresso DJ, Metha JB, Harvill LM, Bentley S, Underutilization of isoniazid chemoprophylaxis in tuberculosis contacts 50 years of age and older. A prospective analysis. *Chest* 1995; 108: 706-11.
22. Rideout M, Menzies R. Factors affecting compliance with preventive treatment for tuberculosis at Mistassini Lake, Quebec, Canada. *Clin Invest Med* 1994; 1:31-36.
23. Vidal R, Miratvilles M, Cayla JA, Torrella M, de Gracia J, Morell F. Increased risk of tuberculosis transmission in families with micro-epidemics. *Eur Respir J* 1997; 6:1327-1331.
24. Dash LA, Comstock GW, Flynn JPG. Isoniazid preventive Therapy. Retrospect and prospect. *Am Rev Respir Dis* 1980;121: 1039-1048.
25. Bell J, Yach D. Tuberculosis patient compliance in the western Cape 1984. *S Afr Med J* 1988; 73: 31-33.
26. Houston S, Fanning A. Current and Potential Treatment of Tuberculosis. *Drugs* 1994; 48 (5): 689-708.
27. Sumartojo E. When Tuberculosis Treatment Fails. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1311-1320.
28. Mitchell JR, Long MW, Thorgeirsson UP, Jollow DJ. Acetylation rates monthly liver function test during one year of isoniazid preventive therap. *Chest* 1975: 68:81.
29. Barnes PF, Barrows SA, Tuberculosis in the 1990s. *Ann Int Med* 1993; 119:400-410.
30. Dubanoski JP. Preventive health behavior: a model of adherence prediction (abstract). *Dissert Abstr Intern* 1988; 48:314.

F. Galvañ Olivares. C. Santiuste de Pablos.

Sección de Salud Laboral y Enfermedades del Tórax
Dirección General de Salud. Consejería de Sanidad de Murcia.