

Seguimiento farmacológico mediante la prueba de Eidus-Hamilton y validez de la prueba en pacientes con tuberculosis pulmonar que toman isoniazida: estudio estadístico

Horacio Jiménez¹
 Carolina García¹
 Máximo Pérez²
 Ernesto Veres³

¹Farmacia
 Dr. Horacio Jiménez
 Valencia
²Centro de Prevención
 y Control
 de la Tuberculosis
³Universidad
 de Valencia

Correspondencia:
 Horacio Jiménez Calisalvo
 Corona, bajo
 46003 Valencia
 E-mail: cast@valencia.es

Resumen

Realizamos un seguimiento farmacológico, dentro de un Programa de Atención Farmacéutica, a enfermos con tuberculosis pulmonar que tomaban en su tratamiento isoniazida, en forma curativa TOD y preventiva TIL, mediante un análisis cualitativo de la n-acetilisoniazida que aparece como metabolito en la orina de estos enfermos, con el fin de estudiar el grado de cumplimiento en el tratamiento antituberculoso, además de observar algunas reacciones alérgicas PRM que conducirían a suprimir el tratamiento.

Se realiza también una prueba cruzada de los análisis de la orina, así como un análisis estadístico para validar la prueba diagnóstica mediante el test modificado.

Métodos: Se obtienen 403 muestras de orina de 59 enfermos de ambos sexos y diferentes edades, que están tomando isoniazida en dosis de 300 mg diarios o 900 mg bisemanales. La prueba cruzada se realiza siguiendo la prueba de Eidus-Hamilton directo cualitativo a las orina recogidas, hecho por una técnico-sanitario y mediante el método espectrofotométrico modificado hecho por el Farmacéutico. Los primero se marcan con cruces de 0 a 4 + según la intensidad del color apreciado visualmente, mientras que la Farmacia anota el valor de la absorbancia, tomando como blanco una orina de individuo sano.

Resultados: La muestras con resultados verdaderos positivos (coinciden clínica y farmacia) son 71,7%, las verdaderas negativas el 8,2%, las muestras falsas negativas (clínica = negativo y farmacia = positivo) son 15,9% y las falsas positivas (clínica positivo y farmacia = negativo) son 4,2%, tres enfermos abandonaron el tratamiento uno de ellos fue suprimido por hepatotoxicidad.

Discusión: El cumplimiento del tratamiento fue > del 90%, no hubo incidencias significativas de toxicidad, sin embargo las determinaciones falsas negativas fueron muy altas 15,9% lo que puede suponer un peligro para la prevalencia ya que la trasmisión de una información no veraz al paciente redundaría en una falta de confianza en el equipo TOD, cuando tan imprescindible es para el refuerzo positivo que se sigue en todos los casos, por tanto la valoración espectrofotométrica es la más válida e indicada para el análisis de las orinas, pues esta exenta de errores subjetivos. En cuanto al análisis estadístico se demuestra que las mediciones efectuadas en la clínica y en la farmacia están valorando el mismo hecho y que las diferencias de criterio

entre la clínica y la farmacia no obedece solo al azar sino que son debidas a hechos no aleatorios.

Palabras clave: Isoniacida. Tuberculosis. Eidus-Hamilton modificado.

Summary

We realized a pharmacological follow-up inside a program of Pharmaceutical Attention to patients with pulmonary tuberculosis who were taking in their treatment isoniazide, in curative form TOD, and preventive TIL, by means of a qualitative analysis of the n-acetylisoniazide, which appears like metabolite in the urine of these patients, in order to study the degree of fulfillment in the antituberculosis treatment, beside we are observing some allergic reactions PRM that will lead to suppress the treatment.

There is realized also a crossed test of the analysis of the urine, as well as a statistical analysis to verify the diagnostic test by means of the modified test.

Methods: There are obtained 403 samples of urine of 59 patients of both sexes and ages, who are taking isoniazide in doses of 300 mg daily or 900 mg twice a week. The crossed test is realized following the directly and qualitative of Eidus-Hamilton to the collected urines, done by one technically-sanitary person and by means of the spectrophotometric method, done by the pharmacist. The first ones are marked with crosses from 0 to +4, according to the intensity of the valued colour visually, whereas the pharmacist takes the value of the absorbancy, taking as the negative result an urine of a healthy person.

Results: The sample with real positive person (clinic and pharmacy coincide) are 71,7%, real negatives are 8,2%, the false negative samples (clinic = negative, pharmacy = positive) are the 15,9% and the false positive ones (clinic = positive, pharmacy = negative) are 4,2%; three patients gave up the treatment, one of them was suppressed because of the hepatotoxicity.

Discussion: The fulfilment of the treatment was more than 90%, there were no significant effects of toxicity. Nevertheless the false negative were very high: 15,9%, which can suppose a danger for the prevalence, as the transmission of a not veracious information to the patients redunds on a lack of confidence to the TOD equipment, which is indispensable for the positive reinforcement that follows in all the cases, therefore the spectrophotometric valuation is the more valid

and the most indicated for the analysis of the urines, due to that is exempt of subjective mistakes. As for the statistical analysis, is demonstrated that the measurements carried out in the clinic and in the pharmacy are valuing the same fact, and the difference of criterion between the clinic and the pharmacy does not obey only at random but due to not random facts.

Key words: Isoniazide. Tuberculosis. Eidus-Hamilton modified test.

Introducción

Dentro del programa de Atención Farmacéutica para enfermos con tuberculosis pulmonar y siguiendo la definición del programa Dader¹ se ha realizado en colaboración con el Centro de prevención de la tuberculosis de Valencia, así como de la Universidad de Valencia un seguimiento farmacológico a 59 enfermos tanto en su forma curativa TOD, como preventiva TIL² que toman isoniazida en su tratamiento³.

Este seguimiento se realiza mediante el análisis de la orina recogida de forma adecuada por la prueba de Eidus-Hamilton⁴ y el modificado Jiménez E, *et al.*⁵ del metabolito n-acetilisoniacida que aparece en la orina en enfermos que toman en su tratamiento isoniaciada y que se les facilita la medicación para que se la tomen en su domicilio diaria o bisemanalmente⁶ o que son observados en la toma por el personal sanitario.

Estudios de similares características han sido realizados por otros autores⁷⁻¹⁰ y son muy interesantes ya que nos indican el grado de cumplimiento del tratamiento antituberculoso en pacientes difíciles de tratar pues son habitualmente mendigos, prostitutas, toxicómanos, emigrantes no integrados etc. o en pacientes controlados, estos trabajos nos ayudan a determinar si es efectiva la acción socio-sanitaria que se esta realizando con ellos, en especial en las zonas donde se hacen, pudiendo generalizarse cuando se puedan obtener datos similares de otras zonas sanitarias. Además a través de estos análisis y del contacto con el enfermo podremos cuantificar la cantidad de n-acetilisoniazida en la orina y detectar un exceso de dosis que pudiera producir un RAM o PRM que concluiría con la supresión del tratamiento.

Otro de nuestros objetivos consiste en la realización de una prueba cruzada que pueda validar la prueba de Eidus-Hamilton, lo que llevaría a eliminar errores muy frecuentes de falsos negativos que podrían llevar al abandono de los tratamientos a algunos enfermos por falta de confianza en el equipo sociosanitario, con el peligro consiguiente de recidivas y de portadores incontrolados.

Material y métodos

Espectrofotómetro Photometer 4010

Centrífuga Centromix

Pipetas automáticas de 2,5 ml

Cloramina solución acuosa al 10%

CNK solución acuosa 10%

Sujetos

Los enfermos estudiados han sido pacientes de la clínica para el control y prevención de la tuberculosis de Valencia que ha dado una reacción de Mantoux positiva.

Hemos obtenido 403 muestras de orina de 59 enfermos con tuberculosis pulmonar de ambos sexos y diferentes edades que están tomando isoniazida en dosis diarias de 300 mg o bisemanales de 900 mg.

Variables

La prueba cruzada se ha realizado, siguiendo la prueba de Eidus-Hamilton directo y cualitativo¹¹ a las orinas recogidas, por una técnico-sanitaria en la clínica y por otra parte mediante el método espectrofotométrico modificado⁵ midiendo la absorbancia del sobrenadante rojo-violáceo de la misma orina, realizada por el Farmacéutico en la oficina de Farmacia.

Los análisis realizados por la técnico-sanitario se marcan con cruces de 0 a + + + + según la intensidad del color visualmente observado, mientras que el Farmacéutico anota el valor de la absorbancia obtenida tomando como blanco una orina de un individuo sano.

Igualmente se anota la fecha de la toma de la isoniazida, la fecha de recogida de la orina y la de realización del análisis, aunque como indica Jiménez, *et al.*⁵ solo tiene influencia la fecha de recogida de la orina que ha de ser antes de las 36 horas después de la toma (así se le hace saber a los enfermos) y no la fecha de transporte a la clínica, ni la de realización de la prueba, lo que facilita mucho la comodidad del enfermo.

Análisis estadístico

Se ha realizado igualmente un estudio estadístico en colaboración con la Universidad de Valencia (Departamento de economía aplicada) en cuya base de datos se han tenido en cuenta las siguientes variables.

Paciente

Coincide con el paciente al que se le han realizado los análisis en la clínica y en la farmacia.

Absorbancia

Es el dato original de la absorbancia medida en la farmacia.

Farma

Es la categorización de la variable absorbancia en dos categorías:

- 0 cuando la absorbancia es $<$ de 0,05. Equivale a la condición de negativo "-".
- 1 cuando la absorbancia es $>$ de 0,05. Equivale a la condición de positivo "+".

Visual

Es el dato original de la valoración efectuada en la clínica. Se trata de una variable categórica, con cinco categorías y responde a una medida visual. La categoría 0 equivale a ausencia de color "-". Las otras cuatro categorías, en sentido creciente, expresan la presencia de color. En conjunto las categorías 1, 2, 3 y 4 equivalen a la condición de positivo "+".

Clínica

Es la categorización de la variable visual en dos categorías:

- 0 cuando visual = 0. Equivale a la condición de negativo "-".
- 1 cuando visual = 1, 2, 3 o 4. Equivale a la condición de positivo "+".

Resultados

En la Tabla 1 se recogen los resultados obtenidos, indicando a los pacientes por números del 1 al 59 y de cada paciente las muestras recogidas así como los datos de los análisis tanto en clínica como en farmacia.

De la Tabla 1 podemos resumir:

- Muestras de orina con determinaciones verdaderas negativas: 33 = 8,2%
- Muestras de orina con determinaciones verdaderas positivas: 28 = 71,7%
- Muestras de orina con determinaciones falsas negativas: 64 = 15,9%

- Muestras de orina con determinaciones falsas positivas: 17 = 4,2%
- Enfermos que se les ha suprimido el tratamiento por hepatotoxicidad: 1
- Enfermos con supresión al inicio del tratamiento: 2
- Valor predictivo de la prueba: 79%

Siendo la determinación verdadera cuando coincide la Clínica y la Farmacia y falsas cuando no coinciden.

Análisis estadístico. Pretendemos contrastar estas dos hipótesis básicas.

- H1: Las mediciones efectuadas en la clínica y en la farmacia están valorando el mismo hecho: existe relación entre ambos.
- H2: Las diferencias de criterio entre la clínica y la farmacia no obedece solo al azar. En definitiva ambas formas de valorar no son estrictamente iguales, las discrepancias de clasificación son debidas a hechos no aleatorios.

El análisis más importante es el de la valoración conjunta Farma-Clínica, pues son las variables fundamentales. El número total de observaciones 403 permite aplicar las técnicas desarrolladas, aceptándose la normalidad en caso necesario.

De la Tabla 1 se puede deducir que hay coincidencia entre la Farmacia y la Clínica en un total de $33+289=322$ mediciones (79,9%). No existe coincidencia en el 20,1% restante $17+64=81$ mediciones.

Para la hipótesis H1 se ha realizado el coeficiente de contingencia, el coeficiente de Kappa y el coeficiente de Spearman, aceptando en este último caso un posible comportamiento ordinal, cuyos valores se reflejan en la Tabla 2.

Para la hipótesis H2 se han realizado tres contrastes no paramétricos: los rangos con signo de Wilcoxon¹², la prueba de los signos¹³, y la prueba de McNemar^{14,15} aunque de ellos el específico para nuestra tabla categórica (Tabla 1) es la última. En todos ellos la significación es de 0,000.

Se ha realizado también el análisis para la valoración conjunta Absorbancia-Visual, en este caso la variable Absorbancia es cuantitativa. Suponiendo igual comportamiento para la variable Visual, tiene sentido calcular el coeficiente de correlación de Pearson cuyo valor es de 0,646 con una significación de 0,000.

Paciente/dosis.	Recogida de orina	Análisis	Absorbancia	Clínica	
1,- 900 mg Bisemanales	23/02/2002	27/02/2002	1,527	4 +	
	02/03/2002	06/03/2002	0,562	4 +	
	09/03/2002	13/03/2002	0,348	4 +	
2,- 900 mg Bisemanales	23/02/2002	27/02/2002	0,067	0	
	09/03/2002	12/03/2002	0,356	3 +	
	23/03/2002	27/02/2002	0,297	0	
	30/03/2002	03/04/2002	0,208	2 +	
	04/05/2002	08/05/2002	0,137	2 +	
	11/05/2002	14/05/2002	0,218	1 +	
	25/05/2002	28/05/2002	0,212	1 +	
	01/06/2002	04/06/2002	1,229	4 +	
	08/06/2002	13/06/2002	0,161	3 +	
	15/06/2002	19/06/2002	0,027	2 +	
	22/06/2002	26/06/2002	0,422	4 +	
	29/06/2002	02/07/2002	0,292	1 +	
	06/07/2002	13/07/2002	0,135	2 +	
13/07/2002	18/07/2002	0,125	3 +		
3,- 600 mg Diarias	25/02/2002	28/02/2002	0,277	3 +	
	05/03/2002	08/03/2002	0,067	0	
	06/03/2002	08/03/2002	1,347	4 +	
	22/03/2002	22/03/2002	0,843	2 +	
	04/06/2002	13/06/2002	0	0	
4,- 750 mg Bisemanales	28/02/2002	28/02/2002	0,316	3 +	
	07/03/2002	08/03/2002	0,021	0	
	11/03/2002	12/03/2002	1,555	4 +	
	26/03/2002	27/03/2002	1,513	4 +	
	31/03/2002	03/04/2002	0,121	2 +	
	13/04/2002	17/04/2002	0,618	1 +	
	20/04/2002	24/04/2002	0,008	0	
	27/04/2002	30/04/2002	0,489	0	
	4,- 600 mg Bisemanales	04/05/2002	08/05/2002	0,086	0
		11/05/2002	13/05/2002	0,002	0
08/06/2002		13/06/2002	0,016	1 +	
15/06/2002		19/06/2002	0,021	1 +	
.....		26/06/2002	0,151	1 +	
29/06/2002		02/07/2002	0	0	
03/07/2002		10/07/2002	0,481	0	
06/07/2002		10/07/2002	0,036	0	
13/07/2002		18/07/2002	0,163	0	
20/07/2002		26/07/2002	0,143	0	
03/08/2002		07/08/2002	0,059	1 +	
10/08/2002		14/07/2002	0,252	0	
5,- 900 mg Bisemanales		02/03/2002	06/03/2002	0,562	4 +
		09/03/2002	12/03/2002	0,584	3 +
	13/04/2002	14/04/2002	0,587	2 +	
	20/04/2002	24/04/2002	0,546	2 +	
	04/05/2002	08/05/2002	0,728	4 +	
	11/05/2002	14/05/2002	0,679	4 +	
	6,- 1200 mg Diarias	05/03/2002	06/03/2002	1,412	4 +
		12/03/2002	12/03/2002	0,584	3 +
26/03/2002		27/03/2002	0,469	3 +	
30/03/2002		03/04/2002	1,555	4 +	
20/04/2002		24/04/2002	0,604	3 +	
04/05/2002		08/05/2002	0,294	3 +	
11/05/2002		14/05/2002	0,389	2 +	
25/05/2002		28/05/2002	0,762	2 +	
01/06/2002		04/06/2002	0,552	3 +	
08/06/2002		13/06/2002	0,609	4 +	
15/06/2002		19/06/2002	0,172	4 +	
22/06/2002		26/06/2002	0,607	4 +	
29/06/2002		02/07/2002	0,409	3 +	
06/07/2002		13/07/2002	0,227	3 +	
13/07/2002		18/07/2002	0,614	3 +	

(Continúa)

(Continuación)

Paciente/dosis.	Recogida de orina	Análisis	Absorbancia	Clínica
7,- 900 mg Bisemanales	09/03/2002	13/03/2002	0,348	0
	23/03/2002	27/03/2002	1,425	4 +
	30/03/2002	03/04/2002	1,477	4 +
	04/05/2002	10/05/2002	0,883	3 +
	11/05/2002	22/05/2002	0,065	0
	18/05/2002	22/05/2002	1,527	4 +
	25/05/2002	13/06/2002	0,051	0
	01/06/2002	13/06/2002	0,095	0
	22/06/2002	04/07/2002	0	0
	29/06/2002	04/07/2002	0,401	0
8,- 900mg Diarias	14/03/2002	14/03/2002	0,029	2 +
	01/04/2002	06/04/2002	0,146	2 +
	24/04/2002	26/04/2002	0,089	0
	29/04/2005	31/05/2002	0,044	0
9,- 900 mg Diarias	12/03/2002	27/03/2002	0,029	0
	14/03/2002	14/03/2002	0,457	0
	31/03/2002	03/04/2002	0,425	0
	29/04/2002	30/04/2002	1,111	4 +
	05/05/2002	08/05/2002	0,301	2 +
	11/05/2002	13/05/2002	0,146	2 +
.....	22/05/2002	0,456	0	
10,- 750 mg Diarias	26/03/2002	26/03/2002	1,574	4 +
	09/04/2002	10/04/2002	1,352	4 +
	13/04/2002	17/04/2002	0,587	2 +
	18/04/2002	24/04/2002	0,328	2 +
	27/04/2002	30/04/2002	0,991	2 +
	06/05/2002	08/05/2002	0,094	2 +
	09/05/2002	14/05/2002	0,077	1 +
	10,- 600 mg Diarias	03/06/2002	04/06/2002	0,071
07/06/2002		13/06/2002	0,019	2 +
14/06/2002		19/06/2002	0	0
22/06/2002		26/06/2002	0,084	1 +
29/06/2002		02/07/2002	0,016	1 +
06/07/2002		10/07/2002	0,036	1 +
13/07/2002		18/07/2002	0,011	1 +
27/07/2002		31/07/2002	0,132	2 +
03/08/2002		07/08/2002	0,069	2 +
11/08/2002		14/08/2002	0,015	0
24/08/2002		28/08/2002	0,152	0
31/08/2002	11/09/2002	0,157	1 +	
11,- 900 mg Diarias	01/04/2002	06/04/2002	0,158	4 +
	17/04/2002	19/04/2002	0,091	1 +
	24/04/2002	26/04/2002	0,213	2 +
	09/05/2002	10/05/2002	0,273	2 +
	19/05/2002	24/05/2002	0,362	2 +
	28/05/2002	31/05/2002	0,271	2 +
	09/06/2002	15/06/2002	1,568	4 +
	17/06/2002	26/06/2002	0,334	2 +
	27/06/2002	01/07/2002	0,368	2 +
	03/07/2002	05/07/2002	0,376	2 +
08/07/2002	13/07/2002	0,054	0	
12,- 750 mg Diarias	15/04/2002	19/04/2002	0,102	2 +
	22/04/2002	26/04/2002	0,101	0
	01/05/2002	02/05/2002	0,281	0
	08/05/2002	10/05/2002	0,321	2 +
	12/05/2002	14/05/2002	0,133	2 +
	13,- 600 mg Diarias	30/04/2002	07/05/2002	0,447
07/05/2002		07/05/2002	1,555	4 +
14/05/2002		28/05/2002	1,433	4 +
20/05/2002		28/05/2002	1,444	4 +
27/06/2002		01/07/2002	1,412	4 +
09/07/2002		10/07/2002	0,486	4 +
13/07/2002		24/07/2002	1,491	4 +
20/08/2002		28/08/2002	1,163	4 +
26/08/2002		28/08/2002	1,301	4 +

(Continúa)

Tabla 1.
Dosis de isoniazida y resultados de los análisis de n-acetilisoniacida en orina obtenidos en farmacia y clínica

Tabla 1.
Dosis de isoniacida
y resultados de los
análisis de
n-acetilisoniacida
en orina obtenidos
en farmacia y clínica
(Continuación)

(Continuación)					(Continuación)				
Paciente/dosis.	Recogida de orina	Análisis	Absorbancia	Clínica	Paciente/dosis.	Recogida de orina	Análisis	Absorbancia	Clínica
14,- 600 mg Diarias	25/06/2002	01/07/2002	0,074	0	21,- 450 mg Diarias	21/06/2002	01/07/2002	0,139	0
	03/07/2002	04/07/2002	0	0		28-jun	01-jul	1,269	4 +
	09/07/2002	13/07/2002	0,143	0	22,- 600 mg Diarias	02/07/2002	05/07/2002	0,352	2 +
	16/07/2002	18/07/2002	0,159	3 +		09/07/2002	10/07/2002	0,401	2 +
	23/07/2002	26/07/2002	0,303	0		13/07/2002	18/07/2002	0,169	2 +
15,- 750 mg Diarias	12/03/2002	14/03/2002	0,549	2 +		20/07/2002	24/07/2002	0,526	2 +
	18/03/2002	21/03/2002	0,075	2 +		27/07/2002	31/07/2002	0,378	2 +
16,- 900 mg Diarias	11/06/2002	13/06/2002	0,239	3 +	03/08/2002	07/08/2002	0,275	4 +	
	17,- 900 mg Diarias	20/06/2002	21/06/2002	0,081	0	10/08/2002	14/08/2002	0,731	3 +
26/06/2002		01/07/2002	0,075	0	17/08/2002	21/08/2002	0,411	4 +	
18,- 900 mg Bisemanales	04/07/2002	04/07/2002	0,041	0	24/08/2002	28/08/2002	0,321	4 +	
	15/06/2002	21/06/2002	0,314	3 +	31/08/2002	06/09/2002	0,296	2 +	
19,- 750 mg Diarias	06/07/2002	18/07/2002	0,235	2 +	14/09/2002	18/09/2002	0,249	3 +	
	13/07/2002	18/07/2002	0,002	0	21/09/2002	02/10/2002	0,602	3 +	
	20/07/2002	31/07/2002	0,611	4 +	23,- 300 mg Diarias	09/07/2002	13/07/2002	0,008	0
	27/07/2002	31/07/2002	0,152	2 +		16/07/2002	18/07/2002	0,176	4 +
	03/08/2002	14/08/2002	1,032	4 +		23/07/2002	26/07/2002	0,127	0
	10/08/2002	14/08/2002	0,844	4 +		07/12/2002	19/12/2002	0,129	0
	17/08/2002	28/08/2002	0,057	0		14/12/2002	19/12/2002	0,631	0
	24/08/2002	28/08/2002	0,829	3 +	23/01/2003	07/02/2003	0,525	0	
	31/08/2002	25/08/2002	0,298	0	24,- 600 mg Diarias	13/07/2002	18/07/2002	0,304	3 +
	07/09/2002	25/09/2002	0,155	0		24/07/2002	31/07/2002	0,301	2 +
	14/09/2002	25/09/2002	0,089	0		17/08/2002	28/08/2002	0,09	2 +
	21/09/2002	25/09/2002	0,603	0		24/08/2002	28/08/2002	0,014	2 +
	28/09/2002	24/10/2002	0,053	0		31/08/2002	11/09/2002	0,412	3 +
	05/10/2002	24/10/2002	1,005	4 +		07/09/2002	11/09/2002	0,214	3 +
	12/10/2002	24/10/2002	0,601	4 +		14/09/2002	25/09/2002	0,135	1 +
	19/10/2002	24/10/2002	0,491	0		21/09/2002	25/09/2002	0,151	2 +
	24/06/2002	26/06/2002	1,181	4 +		28/09/2002	04/10/2002	0,229	2 +
	08/07/2002	13/07/2002	0,062	0		05/10/2002	14/10/2002	0,048	1 +
	15/07/2002	18/07/2002	0,032	0		12/10/2002	24/10/2002	0,175	3 +
	22/07/2002	24/07/2002	0,118	2 +		19/10/2002	24/10/2002	0,06	2 +
27/07/2002	31/07/2002	0,335	3 +	26/10/2002		07/11/2002	1,015	1 +	
03/08/2002	07/08/2002	0,497	3 +	02/11/2002		07/11/2002	0	0	
31/08/2002	05/09/2002	0,205	2 +	09/11/2002		20/11/2002	1,117	4 +	
14/09/2002	18/09/2002	0,123	1 +	16/11/2002	20/11/2002	0,721	4 +		
21/09/2002	25/09/2002	0,016	0	14/12/2002	19/12/2002	0,688	4 +		
28/09/2002	02/10/2002	0,115	0	17/12/2002	19/12/2002	0,671	4 +		
05/10/2002	14/10/2002	0,231	2 +	21/12/2002	07/01/2003	0,601	4 +		
12/10/2002	17/10/2002	0,263	3 +	28/12/2002	07/01/2003	1,082	4 +		
19/10/2002	24/10/2002	0,441	3 +	04/01/2003	07/01/2003	0,889	3 +		
26/10/2002	31/10/2002	0,113	0	11/01/2003	28/01/2003	1,003	4 +		
02/11/2002	07/11/2002	0,601	3 +	18/01/2003	28/01/2003	1,264	4 +		
09/11/2002	20/11/2002	0,026	1 +	25/01/2003	28/01/2003	1,306	4 +		
16/11/2002	20/11/2002	0,001	0	25,- 600 mg Diarias	15/07/2002	18/07/2002	0,854	4 +	
30/11/2002	04/11/2002	0,025	0		20/07/2002	31/07/2002	0,234	2 +	
07/12/2002	20/12/2002	0,286	0		27/07/2002	31/07/2002	0,106	2 +	
14/12/2002	20/12/2002	0,464	2 +		03/08/2002	07/08/2002	0,111	2 +	
20,- 600 mg Diarias	18/06/2002	26/06/2002	1,231		4 +	24/08/2002	28/08/2002	0,286	3 +
	25/06/2002	26/06/2002	0,981	4 +	31/08/2002	06/09/2002	0,451	0	
	17/07/2002	24/07/2002	0,553	4 +	21/09/2002	25/09/2002	1,151	4 +	
	20/07/2002	24/07/2002	0,876	4 +	28/09/2002	04/10/2002	0,249	0	
	27/07/2002	07/08/2002	0,642	4 +	16/11/2002	04/12/2002	0,171	0	
	03/08/2002	07/08/2002	0,295	4 +	30/11/2002	04/12/2002	1,221	4 +	
	10/08/2002	21/08/2002	0,407	2 +	18/01/2003	28/01/2003	0,105	0	
	17/08/2002	21/08/2002	0,462	2 +	01/02/2003	07/02/2003	0,253	2 +	
	07/09/2002	11/09/2002	0,706	4 +	15/02/2003	19/02/2003	0,212	1 +	
	14/09/2002	18/09/2002	0,804	4 +	26,- 750 mg Diarias	21/07/2002	24/07/2002	0,924	4 +
	21/09/2002	25/09/2002	0,338	2 +		27/07/2002	31/07/2002	0,967	4 +
	28/09/2002	04/10/2002	0,623	3 +		17/08/2002	21/08/2002	0,147	0
	12-oct	17/10/2002	0,433	3 +		31/08/2002	05/09/2002	1,225	4 +
	19/10/2002	24/10/2002	0,031	0					
	26/10/2002	31/10/2002	0,111	1 +					
02/11/2002	07/11/2002	0,084	0						

(Continúa)

(Continuación)					(Continuación)					
Paciente/dosis.	Recogida de orina	Análisis	Absorbancia	Clínica	Paciente/dosis.	Recogida de orina	Análisis	Absorbancia	Clínica	
26,- 600 mg Diarias	07/09/2002	11/09/2002	1,393	4 +	32,- 900 mg Diarias	11/12/2002	13/12/2002	0,535	3 +	
	14/09/2002	18/09/2002	0,273	0		09/01/2003	14/01/2003	0,639	2 +	
	21/09/2002	02/10/2002	1,524	4 +		22/01/2003	13/02/2003	1,235	4 +	
	28/09/2002	02/10/2002	0,322	2 +		27/01/2003	13/02/2003	0,298	3 +	
	05/10/2002	14/10/2002	0,062	2 +		06/03/2003	07/03/2003	0,121	2 +	
	12/10/2002	24/10/2002	0,247	3 +		33,- 900 mg Diarias	07/12/2002	13/12/2002	0,179	1 +
	19/10/2002	24/10/2002	1,136	4 +			16/12/2002	20/12/2002	0,121	1 +
16/11/2002	20/11/2002	0,001	0	21/12/2002	28/12/2002		0,278	1 +		
27,- 900 mg Bisemanales	21/09/2002	25/09/2002	0,865	1 +	34,- 900 mg Bisemanales	14/12/2002	20/12/2002	0,061	1 +	
	28/09/2002	09/10/2002	0,284	1 +		25/01/2003	07/02/2003	0,103	0	
	05/10/2002	14/10/2002	0,527	3 +		22/02/2003	07/03/2003	0,026	1 +	
	12/10/2002	17/10/2002	0,946	4 +		01/03/2003	07/03/2003	0,269	2 +	
	21/12/2002	07/01/2003	0,741	2 +	35,- 900 mg Diarias	11/01/2003	28/01/2003	0,107	4 +	
	28/12/2002	07/01/2003	0,339	2 +		18/01/2003	28/01/2003	0	0	
	04/01/2003	07/01/2003	0,436	3 +		04/01/2003	14/01/2003	0,822	1 +	
27,- 900 mg Bisemanales	11/01/2003	28/01/2003	0,734	3 +	05/01/2003	14/01/2003	0,534	0		
	25/01/2003	28/01/2003	0,869	3 +	36,- 900 mg Diarias	25/01/2003	07/02/2003	0,145	1 +	
	01/02/2003	13/02/2003	0,712	3 +		01/02/2003	07/02/2003	0,361	2 +	
	08/02/2003	13/02/2003	1,371	4 +		08/02/2003	21/02/2003	0,162	2 +	
	15/02/2003	07/03/2003	0,965	2 +		15/02/2003	21/02/2003	0,041	1 +	
22/02/2003	07/03/2003	0,858	3 +	01/03/2003		20/03/2003	0,089	1 +		
28,- 900 mg Bisemanales	05/09/2002	14/10/2002	0,327	0	15/03/2003	20/03/2003	0,009	0		
	14/09/2002	14/10/2002	0,011	0	37,- 900 mg Diarias	25/01/2003	07/02/2003	0,475	3 +	
	21/09/2002	14/10/2002	0,049	0		01/02/2003	07/02/2003	0,461	3 +	
	19/10/2002	07/11/2002	0,005	0	38,- 900 mg Diarias	25/01/2003	07/02/2003	0,399	2 +	
	26/10/2002	07/11/2002	0,075	0		01/02/2003	07/02/2003	0,368	2 +	
	02/11/2002	07/11/2002	0,442	0		15/02/2003	25/02/2003	0,104	1 +	
	09/11/2002	04/12/2002	0,261	2 +		22/02/2003	25/02/2003	0,096	2 +	
	16/11/2002	04/12/2002	0,062	0	39,- 900 mg Diarias	27/01/2003	13/02/2003	0,714	3 +	
	23/11/2002	04/12/2002	0,212	1 +		10/02/2003	13/02/2003	1,371	2 +	
	30/11/2002	04/12/2002	0,004	0		40,- 900 mg Diarias	01/02/2003	13/02/2003	1,739	3 +
07/01/2003	07/01/2003	0,026	0	08/02/2003	13/02/2003		1,104	0		
29,- 300 mg Diarias	19/10/2002	25/10/2002	0,133	2 +	41,- 900 mg Diarias	15/02/2003	28/02/2003	1,604	4 +	
	26/10/2002	31/10/2002	0,102	1 +		22/02/2003	28/02/2003	0,234	4 +	
	02/11/2002	15/11/2002	0,103	1 +		01/03/2003	11/03/2003	0,491	3 +	
	09/11/2002	15/11/2002	0,023	0		08/03/2003	11/03/2003	0,436	2 +	
	16/11/2002	22/11/2002	0,211	0	42,- 900 mg Diarias	01/03/2003	07/03/2003	1,261	4 +	
	23/11/2002	29/11/2002	0,142	1 +		08/03/2003	12/03/2003	0,204	2 +	
	30/11/2002	09/12/2002	0,124	2 +		22/03/2003	28/03/2003	0,362	4 +	
	07/12/2002	13/12/2002	0,164	1 +	43,- 900 mg Diarias	20/03/2003	20/03/2003	0,146	0	
	20/12/2002	16/01/2003	0,673	4 +		44,- 1200 mg Diarias	15/03/2003	20/03/2003	0,091	2 +
	27/12/2002	16/01/2003	1,085	1 +	22/03/2003		28/03/2003	0,092	2 +	
	03/01/2003	16/01/2003	0,453	2 +	45,- 750 mg Diarias	15/03/2003	20/03/2003	0,406	2 +	
	12/01/2003	07/02/2003	0,737	4 +		22/03/2003	28/03/2003	0,224	2 +	
	19/01/2003	07/02/2003	1,257	4 +	46,- 300 mg Diarias	15/03/2003	28/03/2003	0,174	3 +	
	26/01/2003	07/02/2003	0,784	4 +		22/03/2003	28/03/2003	0,181	4 +	
30,- 300 mg Diarias	16/11/2002	22/11/2002	0,025	0		05/04/2003	07/04/2003	0,517	0	
	20/11/2002	22/11/2002	0,148	1 +		19/04/2003	23/04/2003	2,008	4 +	
	30/11/2002	09/12/2002	0,025	0		03/05/2003	17/05/2003	0,871	4 +	
	02/12/2002	09/12/2002	0,212	3 +	47,- 900 mg Diarias	15/03/2003	28/03/2003	0,047	0	
	07/12/2002	20/12/2002	0,141	1 +		22/03/2003	28/03/2003	0,051	2 +	
	14/12/2002	20/12/2002	0,087	1 +	48,- 900 mg Diarias	15/03/2003	28/03/2003	0,132	0	
	25/01/2003	07/02/2003	0,056	2 +		22/03/2003	28/03/2003	0,128	2 +	
	06/02/2003	07/02/2003	0,374	2 +	49,- 900 mg Bisemanales	22/03/2003	28/03/2003	0,052	1 +	
	22/02/2003	11/03/2003	0,113	2 +		05/04/2003	11/04/2003	0,204	2 +	
	01/03/2003	11/03/2003	0,182	1 +		10/05/2003	27/05/2003	0,133	0	
31,- 300 mg Diarias	16/11/2002	29/11/2002	0,176	3 +	17/05/2003	27/05/2003	0,044	2 +		
	23/11/2002	29/11/2002	0,941	3 +						
	30/11/2002	09/12/2002	0,054	2 +						
	07/12/2002	09/12/2002	0,087	2 +						
	14/12/2002	20/12/2002	0,362	0						
	01/02/2003	25/02/2003	0,235	2 +						
	08/02/2003	25/02/2003	0,085	2 +						

Tabla 1.
Dosis de isoniazida y resultados de los análisis de n-acetilisoniacida en orina obtenidos en farmacia y clínica (Continuación)

(Continúa)

(Continúa)

Tabla 1.
Dosis de isoniacida
y resultados de los
análisis de
n-acetilisoniacida
en orina obtenidos
en farmacia y clínica
(Continuación)

(Continuación)				
Paciente/dosis.	Recogida de orina	Análisis	Absorbancia	Clínica
50,- 900 mg Diarias	01/04/2003	01/04/2003	0,294	3 +
	05/04/2003	07/04/2003	0,653	2 +
	26/04/2003	07/05/2003	0,341	3 +
	03/05/2003	07/05/2003	0,394	3 +
	10/05/2003	17/05/2003	0,315	3 +
51,- 900 mg Diarias	29/03/2003	07/04/2003	0,176	2 +
	19/04/2003	30/04/2003	0,734	2 +
	26/04/2003	30/04/2003	0,327	3 +
52,- 900 mg Diarias	05/04/2003	07/04/2003	0,834	1 +
53,- 900 mg Diarias	05/04/2003	11/04/2003	0,147	2 +
54,- 900 mg Diarias	05/04/2003	11/04/2003	0,323	2 +
	10/05/2003	27/05/2003	0,145	2 +
	17/05/2003	27/05/2003	0,051	2 +
55,- 900 mg Diarias	19/04/2003	30/04/2003	0,176	1 +
	26/04/2003	30/04/2003	1,207	4 +
56,- 900 mg Diarias	03/05/2003	07/05/2003	0,344	4 +
	10/05/2003	22/05/2003	0,126	0
	17/05/2003	22/05/2003	0,162	0
57,- 900 mg D Diarias	10/05/2003	13/05/2003	0,261	3 +
	17/05/2003	22/05/2003	0,908	3 +
	24/05/2003	27/05/2003	0,234	3 +
58,- 900 mg Bisemanales	10/05/2003	13/05/2003	0,165	0
	17/05/2003	22/05/2003	0,878	4 +
59,- 900 mg Diarias	03/05/2003	07/05/2003	0,558	4 +
	10/05/2003	17/05/2003	0,002	2 +
	17/05/2003	17/05/2003	0,123	2 +

Tabla 2.
Valores de
los coeficientes
de contingencia, de
Kappa y de Spearman

Farma1-Clinica	Valor	Significación
Coefficiente de contingencia	0,346	0,000
Índice acuerdo de Kappa	0,341	0,000
Correlación de Spearman	0,369	0,000

Discusión

Se observa que el cumplimiento del tratamiento fue elevado, pues tan solo tres enfermos lo abandonaron, uno de ellos por toxicidad de la isoniazida ya que aumentaron bastantes los marcadores hepáticos GOT, GPT, GGT, lo que indica que estamos en las dosis adecuadas para estos casos. Esta atención controlada de los pacientes contrasta con la bajas prevalencia que indica^{16,17} y confirma lo que en estos últimos años se este realizando^{10,18}, que un seguimiento controlado puede dar resultados excelentes.

El numero de muestras con determinaciones negativas, es bajo=33 y en la mayoría de los casos consecuencia de la recogida inadecuada de la orina (confirmada por los enfermos ya que la mayor parte de la muestra que traen dan positivas) o un error en la

realización de la prueba de Eidus-Hamilton por la técnico-sanitario al alterar el orden de los reactivos o no agitar convenientemente la mezcla, lo que indica un alto seguimiento del tratamiento superior al 90%.

El número de determinaciones falsas positivas es muy bajo=17 y se debe principalmente a un error de visualización por parte del técnico-sanitario en orinas muy pigmentadas.

En este caso al darse por bueno el tratamiento (que no se esta tomando) puede incidir al posterior engaño del enfermo, aunque esto se puede corregir en los análisis sucesivos.

Sin embargo el numero de determinaciones falsas negativas es muy elevado = 64 y esta puede ser un peligro para la continuación del tratamiento pues la trasmisión de una información no veraz al paciente redundan en una falta de confianza en el equipo TOD cuando tan imprescindible es este para el refuerzo que se sigue en todos los casos.

En cuanto al análisis estadístico, el hecho de presentar los tres parámetros una significación 0,000 confirma la existencia de relación entre ambas variables. En definitiva la medición que sobre el mismo paciente efectúan la clínica y la Farmacia están relacionadas, confirmando así la hipótesis H1. Aceptando un comportamiento ordinal, la correlación por rangos (coeficiente de Spearman) confirma con su signo positivo que la relación entre ambas tiene sentido ascendente: una clasificación positiva en la clínica supone también dicha clasificación en la farmacia y viceversa.

Para el segundo caso la significación 0,000 de los parámetros estudiados permite rechazar la hipótesis de que el azar es la única razón de las discrepancias observadas en la clasificación de la clínica y la farmacia, con la cual queda confirmada también la hipótesis H2.

Suponiendo que las dos variables categóricas anteriores tuvieran sentido cuantitativo, el contraste de la t de Student confirmaría con su significación 0,000 el resultado de los contrastes no paramétricos anteriores.

En cuanto a la valoración Absorbancia-Visual, la correlación de Pearson con una significación 0.000 confirma nuevamente la existencia de relación entre ambas variables. También las significaciones de las correlaciones no paramétricas confirma la verdad de la hipótesis H1.

Aceptando un comportamiento cuantitativo para ambas variables, tiene pleno sentido el contraste de la t de Student. Tanto este como los dos tests no

paramétricos efectuados (Wilcoxon y prueba de los signos), confirma el rechazo de que las discrepancias observadas en la clasificación de la clínica y la farmacia sean debidas al azar. Nuevamente se valida la verdad de la hipótesis H2.

Conclusiones

Se puede concluir, por tanto, que un seguimiento farmacológico, a enfermos con tuberculosis pulmonar que toman isoniazida en su tratamiento, a través del análisis del metabolito n-acetilisoniazida presente en la orina de estos enfermos es muy positivo cuando se realiza controladamente y personalizado por el equipo socio-sanitario correspondiente, obteniéndose alta prevalencia, como aconseja la OMS¹⁹.

Que las medidas espectrofotométricas del test de Eidus-Hamilton, es la indicada al ser la mas valida, mejorando sensiblemente los resultados respecto a las medidas visuales, pues producen menos errores, es igual para todas las medidas, y no influyen factores subjetivos en la visualización del color rojo-violáceo sobre todo en los casos limites donde el color es poco perceptible por el ojo, que es donde finalmente se producen mas medidas falsas negativas, con el siguiente peligro para la continuación del tratamiento.

Bibliografía

1. Faus MJ, Fernández-Llimos F, Martínez-Romero F. *Programa Dader de Seguimiento del tratamiento farmacológico*. Barcelona: Ed. 1, 2001
2. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000; 355:1345-50.
3. Grupo de estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre tratamientos directamente observados en Tuberculosis. *Med Clin* 2000; 115:749-57.
4. Eidus L, Hamilton EJ. A new method for the determination of n-acetylisoniazid in urine of ambulatory patients. *Am Rev Respir Dis* 1964; 89:587-8.
5. Jiménez E, Montalt A, Jiménez A, Martínez R, Pérez M, García V, et al. Eliminación de la n-acetilisoniazida en orina y utilidad del test de Eidus-Hamilton modificado tras la toma de dosis altas de isoniazida (900 mg). *Enfermedades emergentes* (en prensa).
6. Lobo Barrero CA, Pérez Escolano E. Tratamiento de la tuberculosis. Cumplimiento, abandonos y tratamientos supervisados. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:588-90.
7. Palanduz A, Gultekin D, Erdem E, Kayaalp N. Low level of compliance with tuberculosis treatment in children: Monitoring by urina test. *Annals of Tropical Paediatrics* 2003; 47-50:23/1.
8. Eidlilz Markus-Tal, Zeharia-Avraham, Baum-Gerald, Minouni-Marc, Amir-Jacob. Use of urine color test to monitor compliance with isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2003 Mar; 123(3):736-9.
9. Caminero JA, Pavon JM, Rodríguez de Castro F, Julia G, Cayla JA, et al. Evaluation of a directly observed 6 mouth fully intermittent (fwice weekly), tuberculosis treatment for patient superted of poor compliance. *Thorax* 1996; 51:1130-3.
10. Marco A, Cayla JA, Serra M, Pedro R, Sauzame C, Guerrero R, et al. Precitors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy program for prisoner before and after release. *Eur Repts J* 1998; 12:967-71.
11. Orden de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana de 26 Junio de 2001.
12. Wilcoxon F. Some rapid approximate statistical procedures. *American Cyanamid Co*, 1949.
13. Siegel S. *Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta*. México: Ed Trillas, 1991.
14. McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or porcentajes. *Psychometrika* 1947; 12:153-7.
15. McNemar Q. *Psychological statistics*. Nueva York: Ed Wiley, 1955.
16. Dier M. For the MPIR study group. Incidence of tuberculosis in Spain: preliminary results from the multicenter proyect for TB reseach (MPRT). *Int J Tiber Lung Dis* 1998; 2(supl 2):200-1.
17. Grupo de trabajo de PMIT. Incidencias de la tuberculosis en España: resultados del proyecto Multicentrico de Investigación en tuberculosis (PMIT). Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de salud Carlos III. *Med Clin (Barcelona)* 2000; 114:530-7.
18. Grupo de estudio de la tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencia en Madrid (Oct1993-Abril 1994). *Med Clin (Barcelona)* 1996; 106-16.
19. World Health Organization TB. A crossroads. *WHO Report on the Global Tuberculosis Epidemic* 1998.