



Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

Sr. Director: Un grupo de 38 expertos en tuberculosis farmacorresistente (TBFR), convocados por la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), hemos elaborado en el año en curso un documento de consenso regional latinoamericano sobre el diagnóstico y tratamiento de la TBFR, cuya versión completa se encuentra en www.alatorax.org. La génesis de la TBFR en Latinoamérica obedece a situaciones de escasa supervisión terapéutica, esquemas no estandarizados, mal cumplimiento terapéutico, desabastecimiento de fármacos, escaso control institucional de infecciones y la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida. Los países más afectados, según datos de la Organización Mundial de la Salud, son Ecuador, Guatemala, Perú y República Dominicana. Las formas de TBFR más peligrosas son la tuberculosis multirresistente, con resistencia a isoniazida y rifampicina como mínimo, y la tuberculosis extremadamente resistente, con resistencia adicional a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea. La resistencia en pacientes sin tratamiento previo supone una situación epidemiológica comprometida, dado que implica que en la comunidad se está produciendo la transmisión de TBFR. Habitualmente se detecta después del fracaso terapéutico (persistencia de cultivo positivo al cuarto mes de tratamiento estándar), alarga el período de transmisión y puede amplificar las resistencias iniciales. El factor determinante esencial de la TBFR es la monoterapia real o encubierta, y el principal elemento que permite sospechar su existencia es el fracaso terapéutico en esquemas estandarizados de tratamiento. La mejor forma de prevención es la supervisión terapéutica y la búsqueda y tratamiento de los casos existentes con fármacos de segunda línea (FSL).

El diagnóstico abarca una cuidadosa recogida de los antecedentes de tratamientos previos, importante en la selección empírica de fármacos para su tratamiento y fundamentalmente en el laboratorio. La determinación de la sensibilidad a los fármacos de primera línea (FPL: isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomina) es fiable y se realiza en Latinoamérica por el método de las proporciones (30-60 días). Algunos laboratorios utilizan también métodos rápidos validados por la Organización Mundial de la Salud, como el BACTEC y el MGIT (10-15 días). En menor tiempo y mediante sondas moleculares o por técnicas poco costosas, como la de fagos o nitrato reductasa, puede determinarse la resistencia a la rifampicina, sumamente predictiva de multirresistencia. La validez de las pruebas de sensibilidad a FSL es menor, por lo que deben evaluarse los resultados con el contexto clínico. Las indicaciones de antibiograma son: fracaso terapéutico, fracaso ope-

rativo, recaída, abandono del tratamiento, contacto con caso de TBFR y pacientes con VIH/sida.

El tratamiento de la TBFR debe ser estrictamente observado y administrado a diario. Para él se dispone de los FPL que puedan conservar la sensibilidad más FSL (inyectables: kanamicina, ampicacina, capreomicina; fluoroquinolonas: ofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino; tioamidas: etionamida y proionamida; antibióticos cíclicos: cicloserina, terizidona y ácido p-aminosalicílico o PAS) y fármacos experimentales o de uso restringido. Los esquemas terapéuticos pueden ser estandarizados (antes del antibiograma o en países de escasos recursos bacteriológicos) o elaborarse a medida según las pruebas de sensibilidad. Siempre abarcarán un inyectable en la etapa inicial (6 meses o hasta obtener 2 cultivos mensuales negativos), asociado a un mínimo de 3 fármacos orales, por ejemplo, una fluoroquinolona, cicloserina/terizidona y etionamida/proionamida, complementados o sustituidos por FPL que conserven la sensibilidad y/o PAS. Después de la etapa inicial (con inyectable) se pasa a la de mantenimiento (de 12 a 18 meses) con los fármacos orales. Se considera curado al paciente que en el último año de tratamiento presenta por lo menos 5 cultivos negativos, espaciados durante ese periodo.

Tanto los FPL como los FSL tienen efectos adversos particulares, y el tratamiento conjunto puede generar trastornos digestivos, hepatotoxicidad y reacciones cutáneas que requieren investigar cuidadosamente el agente involucrado.

Puede indicarse tratamiento quirúrgico en presencia de lesiones localizadas y mala respuesta terapéutica o para tratar secuelas y complicaciones.

Los criterios de ingreso son similares a los de una tuberculosis pansensible y puede internarse inicialmente a los pacientes para evaluar la tolerancia al tratamiento. Es fundamental el empleo de medidas de bioseguridad (administrativas, ambientales y de protección respiratoria personal) para evitar que un hospital se transforme en un diseminador de la TBFR.

Entre las situaciones especiales destacamos la asociación con el VIH/sida, donde se observa la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune al asociar el tratamiento antirretroviral al antituberculoso, y el peligro de brotes epidémicos de tuberculosis multirresistente como los descritos en Latinoamérica. Respecto del embarazo, debe evitarse en las pacientes con TBFR en tratamiento y, de existir, hay fármacos contraindicados, como la etionamida e inyectables. Las fluoroquinolonas pueden utilizarse si no hay otras alternativas.

El control del foco es fundamental sobre todo en el primer círculo de contactos. Lamentablemente no hay esquemas de quimioprofilaxis de eficacia comprobada en la mayoría de las TBFR, por lo que en los contactos infectados (detectados mediante tuberculina PPD 2 UT) la vigilancia debe ser estrecha durante no menos de 2 años.

Es importante la vigilancia epidemiológica de la transmisión de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* mediante técnicas de biología molecular, como el RFLP (*restriction fragment length polymorphism*), la espoliotipifi-

cación y el MIRU/VNTR (*mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat analysis*), especialmente en instituciones como hospitales, cárceles o asilos, donde se han descrito brotes epidémicos.

Domingo J. Palmero^a, Rafael Laniado Laborín^a y José A. Caminero Luna^b

^aDepartamento de Tuberculosis.

Asociación Latinoamericana de Tórax.

^bUnión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.



Metodología estadística en los estudios de comparación de métodos de medida

Sr. Director: Hemos leído con interés el artículo de Fortuna et al¹, recientemente publicado, sobre la determinación de óxido nítrico en aire espirado (FE_{NO}) con el equipo portátil NIOX-MINO[®] (Aerocrine, Solna, Suecia). Su trabajo se incluye dentro de los denominados estudios de comparación de métodos de medida o estudios de concordancia de métodos, en este caso, de medidas cuantitativas. Uno de los objetivos de este tipo de estudios es evaluar la fiabilidad de las medidas de nuevos equipos de medida². Para ello los autores comparan las medidas tomadas con el equipo NIOX-MINO[®] Aerocrine con las obtenidas con un equipo estándar, que consideran de referencia, el sensor de quimioluminiscencia N-6008[®] (SIR, Madrid, España) y llevan a cabo el análisis estadístico mediante una comparación de valores medios, utilizando el test de Mann-Whitney, y mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson para la comparación de resultados individuales. Los autores basan la conclusión de que el equipo es fiable en el hecho de que existe una muy buena correlación de cada determinación de FE_{NO} para ambos equipos ($r = 0,92$; $p = 0,001$) y dan un intervalo de valores de referencia, con un punto de corte superior que estiman mediante la media más 2 desviaciones estándar.

Se ha demostrado que este método estadístico para evaluar la concordancia entre medidas cuantitativas es insuficiente y que la interpretación del coeficiente de correlación de Pearson como una medida de concordancia es errónea^{3,4}. La igualdad de medias tan sólo garantiza que los 2 métodos se centran en el mismo valor, pero en ningún caso que todos sus valores sean iguales. Más aún, en el caso que nos ocupa, los autores utilizan para la comparación de medias el test de Mann-Whitney, que es una prueba no paramétrica de comparación de medias para grupos independientes; sin embargo, al tratarse de medidas apareadas, deberían haber utilizado el test no paramétrico para la comparación de medias de medidas apareadas, que es la prueba de la T de Wilcoxon. Aunque otros autores también han utilizado sólo el coeficiente de correlación de Pearson (tabla I, trabajos 2, 8 y 11), este valor únicamente indica la fuerza de asociación entre 2 variables (los próximos

TABLA I
Estudios de validación del medidor de óxido nítrico en aire exhalado y método estadístico utilizado

Trabajo ^a	Coefficiente de correlación de Pearson	Coefficiente de correlación intraclase	Gráfico de Bland y Altman	Coefficiente de concordancia de Bland y Altman
1	0,97 y 0,98	Sí	Sí	Sí
2	0,97 y 0,98	No	No	No
3		No	No	Sí
4	0,992	No	Sí	Sí
5	0,977	No	Sí	No
6 y 7		Sí	Sí	Sí
8	0,99	No	No	No
9 y 10	0,94 y 0,96	No	Sí	No
11	0,94-0,99 ^b	No	No	No

^aRelación de trabajos:

- Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res.* 2006;7:67 [consultado 01/07/2007]. Disponible en: http://www.nioxmino.com/pdffiles/Alving_Janson_Nordvall.pdf y en <http://respiratory-research.com/content/7/1/67>
- Nordvall SL, Janson C, Alving K. Agreement between NIOX[®] (stationary device) and NIOX MINO[®] (hand-held device) for fractional exhaled nitric oxide (FE_{NO}) measurements in adults and children. *Actas de World Allergy Congress*; 2005, junio 26-29; Munich. Poster session 1, Poster No. 164 [consultado 01/07/2007]. Disponible en: <http://www.nioxmino.com/pdffiles/WAC-poster.pdf>
- Nordvall SL, Janson C, Alving K. Agreement between NIOX and the new hand-held NIOX MINO for FENO measurements in adults and children. *Actas de American Thoracic Society 2005 International Conference*; 2005, mayo 20-25; San Diego. Poster Discussion Session, Poster 801, A309 [consultado 03/07/2007]. Disponible en: http://www.filt.de/Hauptmenue/Aktuelles/Page10464/Abstracts_for_eNO_at_ATS_2005.pdf
- Sovijärvi ARA, Järvinen H, Uusi-Simola J, Nikkinen P, Piirilä PL. Accuracy and repeatability of a hand-held nitric oxide analyzer in adults with respiratory symptoms. *European Respiratory Society Annual Congress*; 2005, septiembre 17-21; Copenhagen. Poster 3670 [consultado 01/07/2007]. Disponible en: <http://www.nioxmino.com/pdffiles/ers-poster.pdf>
- Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1272-6.
- Turner SW, McGill C, Malik G. Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyser for use in children. *Actas de American Thoracic Society 2006 International Conference*; 2006, mayo 19-24; San Diego. Poster presentation [consultado 01/07/2007]. Disponible en: <http://www.nioxmino.com/pdffiles/MINO%20study.pdf>
- McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:1053-7.
- Torre O, Spencer A, Olivieri D, Parnes PJ, Kharitonov SA. Feasibility and repeatability of fractional exhaled nitric oxide (FE_{NO}) measurements using a hand-held NO monitoring device in asthma in general practice. *Actas de American Thoracic Society 2006 International Conference*; 2006, mayo 19-24; San Diego. Volume 3, Abstracts Issue, p. A484 [consultado 01/07/2007]. Disponible en: http://www.nioxmino.com/pdffiles/ATS_Torre.pdf
- Nair A, Menzies D, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: comparison with the gold-standard technique. *Abstracts, British Thoracic Society Winter Meeting 2006, December 6-8, 2006, London. Thorax.* 2006;61 Suppl 2:75. *Actas de British Thoracic Society Winter Meeting 2006*; 2006, diciembre 6-8; London. Poster P059 [consultado 01/07/2007]. Disponible en: <http://www.nioxmino.com/pdffiles/BTS%20P059.pdf>
- Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: comparison with the "gold-standard" technique. *Chest.* 2007;131:410-4.
- Chen W, Purohit A, Barnig C, Casset A, De Blay F. Niox[®] and NioxMino[®]: comparison of exhaled NO in grass pollen allergic adult volunteers. *Allergy.* 2007;62:571-2.

^bIntervalo de confianza del 95%, del coeficiente de correlación.

que están los puntos de los 2 métodos de medida a la recta de regresión) y que dicha relación es lineal, pero no necesariamente que dicha recta sea la bisectriz; ni siquiera una correlación perfecta es sinónimo de concordancia perfecta^{3,4}. Además, los autores no aportan un intervalo de confianza para dicho coeficiente. Calculado por nosotros, dicho intervalo del 95% es de 0,83 a 0,96, lo que implica que valores posibles de dicho coeficiente podrían ser inferiores a 0,90, los cuales empíricamente se han clasificado como correlación sólo buena. Otros trabajos, no mencionados por los autores, ofrecen coeficientes de correlación de Pearson mucho más cercanos a 1 (tabla I).

Entre los procedimientos actualmente más utilizados para determinar la concordancia entre medidas cuantitativas figuran: a) métodos analíticos, a través del cálculo de diferentes coeficientes que evalúan concordancia, como el coeficiente de correlación intraclase o el coeficiente de correlación-concordancia de Lin, modelos de regresión (modelos de regresión de Deming y de Passing-Bablok), ANOVA de medidas repetidas y modelos de

ecuaciones estructurales³, y b) métodos gráficos como el método de Bland y Altman⁴ (en este caso también se calcula un intervalo de concordancia), el gráfico de distribución acumulativa empírica –"gráfico montaña" (*mountain plot*)– o el gráfico de la concordancia-supervivencia (*survival-agreement plot*)^{2,5}. Ninguno de estos análisis se realizó en el estudio comentado. Una revisión más exhaustiva de la literatura médica (p. ej., en <http://www.nioxmino.com/references.html>) muestra diversos estudios que sí utilizan algunos de estos métodos (tabla I). De hecho, un aspecto relevante del uso de los gráficos de Bland y Altman es que algunos estudios demuestran que la relación entre los valores apareadas de FE_{NO} con los 2 equipos de medida es heterocedástica, es decir, a mayores valores de FE_{NO}, mayores son las diferencias entre las medidas (tabla I, trabajos 6 y 7).

Por otro lado, como hemos mencionado en la introducción, los autores dan un valor de corte, como valor de referencia, a partir de la media más 2 desviaciones estándar. Aunque los resultados obtenidos se encuentran dentro de los establecidos por otros autores, este en-

foque de cálculo de valores de referencia sólo puede aplicarse si las variables siguen distribuciones normales⁶. En este sentido tampoco se aporta ninguna prueba estadística (analítica o gráfica) que demuestre que dichas variables siguen dicha distribución. De hecho, en otros trabajos se han efectuado transformaciones logarítmicas para normalizar la variable (tabla I, trabajos 5 y 10).

Aunque los autores describen las bondades de la medida de FE_{NO} con el nuevo equipo (sencillez, rapidez, manejabilidad, coste, etc.) y su utilidad en el diagnóstico y seguimiento del paciente asmático, no puede desprenderse del análisis de sus datos que dicho equipo sea concordante (fiable) con el usado como referencia ni que los valores de referencia aportados sean válidos sin aportar información acerca de la forma de la distribución de la variable.

Afortunadamente, un buen estudio con un análisis insuficiente siempre se puede volver a analizar. Creemos que debería aportarse la información mencionada para que pueda demostrarse la validación del equipo NIOX-MINO[®] Aerocrine en población española. Hay paquetes estadísticos (MedCalc[®]) que incorporan directamente un procedimiento de comparación de métodos en el que el cálculo de la mayoría de coeficientes antes mencionados, modelos de regresión descriptos y métodos gráficos propuestos están implementados, sin que sea necesaria la manipulación algebraica de las variables originales para llevarlos a cabo (SPSS sólo tiene implementado el procedimiento para el cálculo del coeficiente de correlación intraclase). Animamos a los autores a que completen su análisis y aporten los datos pertinentes que demuestren realmente la validación (fiabilidad) de dicho equipo en población española.

José-Francisco Pascual-Lledó,
Carlos Contreras Santos
y Carmen Martín Carrasco
Unidad de Neumología.
Hospital La Inmaculada.
Huércal-Overa. Almería. España.

- Fortuna AM, Feixas T, Casan P. Determinación de óxido nítrico en aire espirado (FE_{NO}) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO[®] Aerocrine) en población sana. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:176-9.
- Pita Fernández S, Pertegás Díaz S. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas [consultado 01/07/2007]. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/conc_numerica/conc_numerica.htm
- Lluís Carrasco J, Jover LL. Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. *Med Clin (Barc).* 2004;122 Supl 1:28-34.
- Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician.* 1983;32:307-17.
- Luiz RR, Costa AJL, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:963-7.
- Wright EM, Royston P. Calculating reference intervals for laboratory measurements. *Stat Methods Med Res.* 1999;8:93-112.