

Redacción: CADIME
 Cuesta del Observatorio, n.º 4
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Apto. 2070. 18080 Granada. España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es/cadime

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Cefaleas provocadas por analgésicos y fármacos antimigrañosos

En el caso de que un paciente presente cefaleas crónicas diarias y utilice analgésicos regularmente, podría pensarse que ha sido la cefalea la que ha motivado la administración de los medicamentos, y no al contrario.

2 • Tribuna terapéutica

Tratamiento de la tuberculosis en caso de resistencia a isoniazida.

Los regímenes antibióticos propuestos para el tratamiento de la tuberculosis latente, cuando existe resistencia probable o demostrada a isoniazida varían según el patrón de resistencias y las características de los pacientes

3 • Farmaconotas

Soluciones para rehidratación oral: Nueva fórmula de osmolaridad reducida.

1 Utilización de medicamentos

Cefaleas provocadas por analgésicos y fármacos antimigrañosos

RESUMEN

La mayoría de los casos de cefaleas de aparición frecuente –cotidianas o casi– se presentan asociados al abuso de medicamentos: analgésicos, derivados de la ergotamina y “triptanes”; o, lo que es lo mismo, a la administración regular de analgésicos simples o de sus combinaciones.

La cefalea crónica diaria –que puede afectar a adultos y a niños– presenta algunos signos diagnósticos diferenciales. Así mismo, resulta importante identificar su posible relación con el abuso de medicamentos para abordar el tratamiento, que consiste en la retirada de los analgésicos asociados a la aparición del cuadro.



INTRODUCCIÓN

La cefalea constituye un problema de salud importante, no tanto por la gravedad general del proceso como por su elevada prevalencia, las repercusiones negativas sobre el ámbito social y laboral, y la merma de la calidad de vida del enfermo. Desde el punto de vista sanitario, la elevada frecuencia de cefalea da lugar a un número muy elevado de consultas tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada (1).

La cefalea asociada al abuso de medicamentos se conoce desde muy antiguo, aunque no alcanzó relevancia en la literatura científica hasta pasada la segunda guerra mundial, al comunicarse un episodio de proporciones epidémicas –que afectó casi al 30% de las trabajadoras de una fábrica suiza– por abuso de fenacetina (2). Según los limitados datos disponibles, la prevalencia de cefalea crónica diaria (CCD) en nuestro país es de un 4,7%, siendo más frecuente entre las mujeres que en los hombres (3). Datos de centros europeos especializados en cefalea muestran que en torno al 5-10% de los pacientes que presentan cefalea, ésta es secundaria a la administración de medicamentos (2).

Cuando un paciente presenta cefaleas casi cotidianas y utiliza analgésicos regularmente parece natural pensar que ha sido la cefalea la que originó la administración de los medicamentos, y no al contrario (4,5). Ese es el motivo por el que la asociación entre el abuso de medicamentos y la aparición de cefalea pasa frecuentemente desapercibida (5). En realidad, la cuestión no es tan fácil, y resulta importante identificar si la aparición de la cefalea crónica es paralela al abuso de analgésicos, así como si se presentan problemas provocados por el cese repentino de su admi-

nistración. Por el momento, las cefaleas asociadas al abuso crónico de derivados analgésicos y/o derivados ergotamínicos solamente se han descrito cuando estos medicamentos se administran como tratamiento de la cefalea, y no para otras indicaciones (4).

IDENTIFICACIÓN

Los pacientes que padecen cefaleas frecuentes –con carácter casi cotidiano– constituyen un importante reto. La cefalea puede ser secundaria a una alteración estructural cerebral o bien consecuencia de una enfermedad sistémica, si bien en la mayoría de los casos la cefalea cotidiana se presenta como consecuencia del abuso de ciertos medicamentos: analgésicos, opiáceos o derivados de la ergotamina. Dicho abuso se ha definido como la administración regular de analgésicos simples -o de combinaciones analgésicas conteniendo sedantes o barbitúricos- con una frecuencia superior a 4 veces por semana; y, en el caso de los derivados ergotamínicos u opiáceos, con una frecuencia de más de 2 veces por semana (2). También se ha descrito este cuadro asociado a la administración cotidiana de algunos triptanes, como sumatriptán (6,7,8), zolmitriptán, naratriptán (6) y rizatriptán (8). En las personas propensas a padecer cefalea, este abuso frecuentemente conduce a la aparición de CCD -también conocida como cefalea de rebote- que cursa con dependencia a fármacos sintomáticos, además de ser refractaria al tratamiento preventivo. El cese de la medicación sintomática usualmente desencadena la aparición de signos de abstinencia, seguido por un período de aumento del dolor de cabeza y una posterior mejoría (2). La tabla 1 recoge los criterios para el diagnóstico de la cefalea asociada al uso crónico de sustancias, propuestos por la International Headache Society (IHS).

Los pacientes con cefalea asociada a medicamentos presentan con frecuencia antecedentes de migrañas episódicas que se transforman en CCD como consecuencia del abuso de medicamentos (migraña transformada) (2). El síndrome de CCD presenta ciertas características clínicas diferentes a las de las crisis migrañosas (dolores difusos, no pulsátiles), y suele manifestarse en pacientes que utilizan analgésicos asociados a otras sustancias (9,10). El aumento en la frecuencia de las crisis de migraña, junto a la aparición de cefaleas cotidianas, especialmente si se presentan con características diferentes a las de la migraña, permite sospechar el diagnóstico y contemplar la interrupción del tratamiento con el fármaco implicado (9,11). La tabla 2 presenta los criterios diagnósticos propuestos para la migraña

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CEFALEA ASOCIADA AL USO CRÓNICO DE SUSTANCIAS. International Headache Society (IHS)

Cefaleas inducidas por el uso crónico de sustancias (medicamentos o no)

1. Aparece tras su uso cotidiano durante al menos 3 meses.
2. Debería mencionarse una cierta dosis mínima.
3. La cefalea es crónica (15 o más días por mes).
4. La cefalea desaparece durante el transcurso de un mes siguiente tras al cese de la administración de la sustancia.

Cefalea inducida por ergotamina (*)

1. Secundaria a la administración cotidiana de ergotamina: al menos 2 mg por vía oral ó 1 mg por vía rectal.
2. Es difusa, con carácter pulsátil y puede distinguirse de la migraña por la ausencia de aura y/o síntomas asociados.

Cefalea inducida por analgésicos (Uno o más de los siguientes criterios) (*)

1. Administración de al menos 50g de aspirina por mes o dosis equivalentes de otros analgésicos.
2. Administración mensual de al menos 100 comprimidos de analgésicos asociados a barbitúricos u otros compuestos no opiáceos.
3. Administración de al menos un analgésicos opiáceo.

Cefalea debida a la interrupción del uso crónico de una sustancia (medicamentosa o no)

1. Sucede después de la administración cotidiana de dosis altas de la sustancia (especificada si es posible para cada producto) durante al menos tres meses.
2. Aparece en las horas siguientes a la eliminación del producto.
3. Se alivia tras la readministración del producto.
4. Desaparece durante las dos semanas siguientes a la interrupción de la administración del producto.

Cefalea debida a la retirada de ergotamina

1. Precedida por la administración cotidiana de ergotamina (al menos 2mg por vía oral; 1mg por vía rectal).
2. Aparece durante las 48 horas posteriores a la retirada de la ergotamina.

Cefalea debida a la retirada de cafeína

1. Precedida por la administración cotidiana de al menos 15g de cafeína por mes.
2. Aparece durante las 24 horas posteriores a la última ingesta de cafeína.
3. Desaparece durante la hora siguiente a la administración de 100 mg de cafeína.

Cefalea debida a la retirada de opiáceos

(*) El diagnóstico a menudo no puede realizarse hasta la retirada de la sustancia que conduce al alivio de la cefalea inducida (pero no de las cefaleas primarias).

Tabla 1 (tomada de 2,4)

transformada por abuso de medicamentos.

Los pacientes con CCD presentan ciertos rasgos comunes, como son: existencia de cefalea diaria o casi diario; uso cotidiano o casi, de medicamentos sintomáticos; depresión y alteraciones del sueño; frecuentemente existen antecedentes de dolor de cabeza tipo migraña o vascular sobreañadido al dolor de cabeza diario. A menudo, concurren antecedentes de cefalea familiar, y con menor frecuencia, de alcoholismo o depresión (12).

La cefalea por analgésicos no aparece de forma exclusiva en los adultos; de hecho, aunque se desconoce la incidencia, se considera incluida dentro del 10% de los cuadros de cefalea grave recurrente que se presentan en los niños. En cualquier niño con antecedentes de cuatro o más episodios de cefalea a la semana, debería investigarse si está asociada con

la utilización excesiva de analgésicos y/o anti-migrañosos (13).

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo por el cual el uso crónico de analgésicos puede transformar la cefalea primaria en una cefalea inducida no se conoce; aunque, parece estar relacionado con el ciclo metabólico central de la serotonina (5,12). Según algunos autores la CCD inducida por medicamentos aparecería como consecuencia de un efecto "rebote", de forma que la intensidad de la cefalea estaría inversamente relacionada con la concentración sanguínea del medicamento: así al aumentar la intensidad de la cefalea, se utilizarían más medicamentos. Esta conducta puede conducir a un círculo vicioso, que resulta en una administración del medicamento cada vez más frecuente y a la aparición de la CCD. Por otra parte, la cefalea inducida por medicamentos puede originarse por una alteración de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas: por una sensibilización central con cambios en la respuesta del núcleo caudal, por la alteración de la modulación del umbral del dolor, o por la combinación de los anteriores factores (2).

Conviene considerar que los medicamentos utilizados en el tratamiento de la cefalea presentan diferencias de eficacia frente a la migraña. Algunos agentes tan sólo resultan eficaces cuando se inicia el episodio, otros sólo

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS PARA LA MIGRAÑA TRANSFORMADA POR ABUSO DE MEDICAMENTOS (IHS)

Cumple al menos unos de los siguientes, durante al menos 1 mes:

- Uso de un analgésico simple (más de 1000 mg de ácido acetilsalicílico o paracetamol) durante más de 5 días por semana.
- Uso de una asociación de analgésicos (cafeína, medicamentos que contienen barbitúricos) más de 3 comprimidos por día durante más de 3 días por semana.
- Uso de opiáceos más de 1 comprimido al día, durante más de 2 días por semana.
- Uso de ergotamina (1 mg vía oral ó 0,55 mg rectal) durante más de 2 días por semana.

Tabla 2 (modificada de 2)

actúan profilácticamente, y también los hay que son sólo efectivos frente a episodios infrecuentes. Por tanto, la instauración de un tratamiento profiláctico adecuado podría producir un beneficio doble, previniendo la aparición de episodios e interrumpiendo el proceso de sensibilización que podría conducir a la progresión del síndrome (2).

MEDICAMENTOS IMPLICADOS

Como ya se ha señalado, cualquiera de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la cefalea pueden inducir fenómenos de dependencia (5,9,10). Aunque inicialmente se describió asociada al tratamiento con ergotamina, posteriormente se han visto implicados otros analgésicos, como: ácido acetilsalicílico, paracetamol y codeína (9,14). Considerándose que el uso regular de cualquier fármaco indicado para el tratamiento de la migraña analgésicos; antiinflamatorios no esteroideos; derivados ergotamínicos, solos o asociados (especialmente a cafeína); antimigrañosos agonistas de la serotonina (conocidos como "triptanes") podría provocar la aparición de cefaleas crónicas (6,7,9,10). Con relación a los "triptanes" se han descrito casos de cefalea de rebote tras el tratamiento con sumatriptán (6-8), zolmitriptán, naratriptán (6) y rizatriptán (8). En la mayoría de los casos de cefalea por analgésicos ésta se relaciona con la utilización de preparados compuestos de un analgésico simple asociado a cafeína, codeína, benzodiazepinas o barbitúricos; en ocasiones, el cuadro parece deberse al agente no analgésico acompañante, particularmente en el caso de la cafeína (13).

TRATAMIENTO

Existe consenso general en que la principal medida para el tratamiento de la cefalea secundaria a la administración de analgésicos consiste en la retirada de todos los analgésicos (5,10,12). Dicha retirada conlleva un aumento inicial de la cefalea; así en alrededor de un tercio de los pacientes aparecen manifestaciones de náuseas, vómitos hipersudación e insomnio. De forma adicional, el 10-20% de los casos se acompañan de ansiedad, taquicardia y temblor; y, más raramente, vértigo, alucinaciones y pesadillas. Estos síntomas van desapareciendo progresivamente conforme se reinicia la administración del fármaco causante de la dependencia; si se mantiene la abstinencia farmacológica, los síntomas van desapareciendo progresivamente durante un periodo aproximado de unas dos semanas (5).

Aunque se han propuesto diversos métodos para realizar la retirada de los analgésicos en estos pacientes, ninguno ha sido suficientemente validado. En algunos casos se puede proceder, de forma ambulatoria, a efectuar una reducción progresiva de la dosis de los analgésicos a lo largo del plazo de un mes. Se dispone de algunos estudios en los que la suspensión brusca del tratamiento con paraceta-

mol, acetilsalicílico ácido o preparados con cafeína, ocasionó molestias mínimas en pacientes ambulatorios (12,15). En uno de estos estudios se administró a los pacientes amitriptilina (10 mg por la noche) y naproxeno 500 mg para tratar los síntomas (15), y en ambos se adoptaron medidas educativas y de apoyo psicológico para los pacientes (12,15). En casos de cefalea secundaria al abuso de analgésicos –asociados a ergotamina, barbitúricos, opiáceos– se propone recurrir a una breve hospitalización del paciente durante un periodo de entre 5 y 15 días. También se considera de utilidad, particularmente en casos de dependencia a ergotamina, la administración parenteral de dihidroergotamina asociada a metoclopramida, durante 3 días (5,12).

Independientemente del método utilizado, la mayoría de los autores destacan la necesidad de instaurar con posterioridad, un tratamiento preventivo de las crisis (2,5). En un estudio de seguimiento se observó que tres meses después de la retirada, cerca del 70% de los pacientes presentaron una disminución relevante (al menos del 50%) de la frecuencia de las cefaleas. En otros tres estudios, el porcentaje de fallos (expresado en términos de vuelta al abuso de analgésicos y reaparición de la cefalea crónica) fue del 25 al 50% (5). Los pacientes con cefalea inducida por medicamentos pueden resultar difíciles de tratar, ya que a menudo muestran signos de depresión, baja tolerancia a la frustración, así como dependencia emocional y física. Estos pacientes deberían ser incluidos en un programa de medicación preventiva con el entendimiento explícito de que los medicamentos pueden no resultar totalmente eficaces hasta que no se haya eliminado el abuso y se haya completado el periodo de limpieza (2).

La utilización de aquellos medicamentos implicados como causantes de cefalea modificada, pueden ser aceptables como tratamiento ocasional, así por ejemplo, cuando el dolor de cabeza se presenta menos de 2 veces por mes. Sin embargo, si el paciente padece migraña con mayor frecuencia, se recomienda utilizar el tratamiento de forma rotativa; de manera que el paciente no debería utilizar una única medicación ("triptanes" incluidos) más de 2 días por semana (10). Algunos autores consideran que los pacientes que sufren cefaleas nunca deberían tomar analgésicos de forma regular, no debiendo superar su administración un máximo de 15 días al mes. En el caso de la ergotamina, no deberían superarse las 10 administraciones al mes, siendo esta recomendación similar en el caso del sumatriptán. Estos pacientes no deberían utilizar analgésicos narcóticos, y deberían evitar en lo posible la utilización de preparados analgésicos compuestos (16).

Los niños con cefalea secundaria a la administración de analgésicos constituyen un grupo especialmente difícil de tratar. En un estudio realizado en 12 pacientes pediátricos, la retirada abrupta de los analgésicos, condujo a la desaparición de los síntomas en 6 de ellos; mientras que en 4 pacientes, aunque se registró un descenso en la frecuencia de las migrañas, se mantuvieron los síntomas (13).

CONCLUSIONES

- El abuso de analgésicos se considera la causa más común de CCD. Esta situación clínica puede afectar tanto a los adultos como a los pacientes pediátricos.
- El abuso de cualquier fármaco de los que se utilizan para el tratamiento de la migraña: analgésicos; antiinflamatorios no esteroideos, derivados del ergot, y "triptanes", solos o asociados (especialmente a la cafeína) podría provocar la aparición de cefaleas crónicas. Se considera abuso, la administración regular de analgésicos simples o de sus combinaciones con una frecuencia superior a 4 veces por semana; y, derivados ergotamínicos más de 2 veces por semana.
- Existe un amplio acuerdo general en cuanto a que el tratamiento del dolor de cabeza asociado a la administración de analgésicos consiste en la retirada de todos los analgésicos. El método no está establecido, algunos autores consideran una retirada abrupta, mientras que otros proponen realizarlo de forma progresiva. Así mismo, suele abordarse de forma ambulatoria; si bien, en algunos casos puede ser necesaria la hospitalización del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Cefaleas: Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2002.
- 2- Silberstein SD et al. Analgesic rebound headache. How great is the problem and what can be done? *Drugs Saf* 1995; 13: 133-44.
- 3- Castillo Obeso J. Cefalea crónica diaria. *FMC Form Med Contin Aten Prim* 1999; 6(Supl. 10): 62-71.
- 4- Mignot G. Céphalées induites par les antalgiques et les médicaments de l'accès migraineux. *Rev Prescr* 1993; 13(126): 85-8.
- 5- Zanfi D. Cefalea da analgesici: un problema sottovalutato. *Inf Farm* 1998; 22(2).
- 6- Céphalées dues aux antimigraigneux agonistes des récepteurs 5HT₁. *Rev Prescr* 1999; 19(197): 518.
- 7- Limmroth V et al. New anti-migraine drugs: present and beyond the millennium. *Int J Clin Pract* 1998; 52(8): 566-70.
- 8- Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043-51.
- 9- ¿Demasiados triptanes para el tratamiento de la migraña?. *Bol Ter Andal* 2001; 17: 20-4.
- 10- Bartleson JD. Treatment of migraine headaches. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(7): 702-8.
- 11- Weitzel KW et al. Migraine: a comprehensive review of new treatment options. *Pharmacotherapy* 1999; 19(8): 957-73.
- 12- H- Walker J et al. Analgesic rebound headache: Experience in a community hospital. *South Med J* 1993; 86(11): 1202-5.
- 13- Symon DN. Twelve cases of analgesic headache. *Arch Dis Child* 1998; 78(6): 555-6.
- 14- Journées françaises 1994 de pharmacovigilance (cephalees induites par les antalgiques). *Rev Prescr* 1995; 15(149): 190-3.
- 15- Hering R et al. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337: 1442-3.
- 16- Olesen J. Analgesic headache: a common, treatable condition that deserves more attention (editorial). *BMJ* 1995; 310(6978): 479-80.

En la revisión de este artículo ha participado como consultor externo el Dr. D. Guillermo Izquierdo Ayuso, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Tratamiento de la tuberculosis latente en caso de resistencia a isoniazida

RESUMEN

*El incremento de la incidencia de tuberculosis producido en los últimos años, se ha asociado a un importante aumento del desarrollo de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los principales agentes anti-tuberculosos; lo cual, ha supuesto un importante problema de salud pública de ámbito internacional, debido a las dificultades para su tratamiento. Entre las recomendaciones prioritarias de diversos protocolos y documentos de consenso para el control y la prevención de esta infección, se incluye detectar y tratar a los individuos con tuberculosis latente que presentan mayor riesgo de reactivación. La isoniazida es considerada actualmente como el antibiótico de elección para estos casos, al haber mostrado su eficacia para evitar el desarrollo de enfermedad activa en los pacientes e impedir su transmisión a otras personas de riesgo. Sin embargo, no se dispone de criterios unificados en cuanto a la terapia antibiótica alternativa en casos de resistencia a isoniazida, al variar ésta de acuerdo con el patrón de resistencias locales y las características particulares de cada individuo.*



INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) constituye en la actualidad un importante problema de salud pública en el mundo, al asociarse a una elevada morbilidad y representar la principal causa de muerte atribuible a un agente anti-infeccioso único (1,2). Su prevalencia, tras sufrir cierto incremento entre los años 1990 y 2000, se mantiene actualmente en una situación de endemia estable (3,4); estimándose, según datos de la OMS, una incidencia superior a los 8 millones de nuevos casos anuales (la mayoría en países en vías de desarrollo), de los cuales mueren aproximadamente 3 millones (1,2). En el área europea, la frecuencia de TB parece ser superior a la registrada en EE.UU.; en concreto, España se sitúa en una posición intermedia, con una incidencia declarada de alrededor de 20 casos anuales /100.000 habitantes (1,3-5). No obstante, según algunos estudios la incidencia real posiblemente sería mayor, al detectarse una importante infranotificación (2,3).

Existen diversos factores que han podido contribuir a esta situación de elevada prevalencia de la TB –inmigración, condiciones higienico-sanitarias deficientes, viajes internacionales, aparición de resistencias, etc.-; si bien, el crecimiento de la incidencia de infección por VIH constituye el factor de riesgo mayoritariamente implicado (1-5).

Coincidiendo con el incremento de la incidencia de TB en el mundo, se ha registrado un aumento en la detección de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los principales agentes anti-tuberculosos, incluyendo la aparición de cepas multirresistentes, que suponen un importante problema de ámbito internacional debido a su difícil tratamiento (6,7). Este hecho se ha visto favorecido en gran medida, por la instauración y/o el seguimiento de terapias antibióticas inadecuadas, a lo que pueden haber contribuido factores tales como: el suministro irregular o insuficiente de antibióticos a los países en vías de desarrollo y la prescripción inapropiada o la falta de adherencia al tratamiento (6,7).

Aunque no se conoce con exactitud la situación en cuanto a la prevalencia de resistencias a nivel mundial, en la actualidad se están desarrollando algunos estudios en esta línea. Según los datos disponibles parece darse una gran variabilidad entre los distintos países (6,7),

describiéndose en los países de Europa occidental una prevalencia media de cepas multirresistentes en torno al 1%-2% de las muestras (6).

TRATAMIENTO DE LA TB LATENTE

Diversos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos de reciente publicación han mostrado que la detección y el tratamiento (quimioprofilaxis) de la infección tuberculosa latente (sin sintomatología aparente) en individuos que presentan un elevado riesgo de reactivación, podría evitar el desarrollo de enfermedad activa en los mismos e impedir su contagio a otras personas de riesgo. Razón por la cual, esta intervención se ha incluido entre las recomendaciones prioritarias de diversos protocolos y documentos de consenso para el control y la prevención de la transmisión de la TB (3,4,8,9).

Según estas recomendaciones, la detección y selección de individuos con TB latente susceptibles de ser tratados con antibióticos, establecida mediante la prueba de la tuberculina, debería realizarse de forma selectiva en los grupos con mayor riesgo de reactivación, como son: contactos recientes de los enfermos, pacientes afectados de determinadas situaciones clínicas (VIH-positivos, diabetes, insuficiencia renal, terapia inmunosupresora, etc.), inmigrantes de países con elevada prevalencia de TB y personal con riesgo ocupacional (centros sanitarios, prisiones, etc.) (8-12). La decisión final en cuanto a la necesidad de instaurar el tratamiento antibiótico debería establecerse de forma individualizada, en función de los resultados de la anterior prueba, valorando la relación riesgo/beneficio de la terapia según las características de cada paciente (8,10,11). Es importante excluir de este tratamiento a los pacientes con infección tuberculosa activa, con el objetivo de minimizar -en la medida de lo posible- el riesgo de resistencias; en este sentido, el diagnóstico podría completarse con pruebas adicionales radiológicas, clínicas y analíticas (4,9,11).

La isoniazida (IS) es unánimemente aceptada como el antibiótico de primera elección para el tratamiento de la TB latente, al haber

mostrado eficacia para prevenir la enfermedad activa hasta en el 90% de los casos, tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos (1,3,4,8,12-14). Según algunos autores, la IS podría recomendarse también como tratamiento preventivo cuando la respuesta inicial a la prueba de la tuberculina sea negativa, para los contactos recientes de personas infectadas cuando éstos sean niños (< 5 años) o individuos inmunodeprimidos (incluyendo VIH-positivos), así como en zonas de elevada prevalencia de TB (4,12-14).

La utilización de IS presenta sin embargo ciertas limitaciones, entre las que cabe destacar: su toxicidad (principalmente hepática), la insuficiente adherencia al tratamiento (debido a la larga duración y efectos adversos) y, tal y como ya se ha comentado, el posible desarrollo de resistencias; todo lo cual ha determinado la necesidad de establecer terapias antibióticas alternativas para estos casos (4,10-12) (tabla 1).

No existen criterios unificados en cuanto a los antibióticos de elección para el tratamiento de los casos de TB latente con resistencia probable o conocida a IS, toda vez que ninguno de los regímenes propuestos hasta el momento ha mostrado su superioridad frente a los otros en todos los casos (4,10,12,14). En este sentido, se han propuesto distintas opciones de tratamiento en función de los patrones de resistencia local y de las características particulares de cada individuo (3,8,9,11-14) (tabla 1).

CONCLUSIONES

- En los últimos tiempos ha aumentado la prevalencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los principales agentes anti-tuberculosos, incluyendo a la IS.
- La IS es unánimemente aceptada como el antibiótico de elección para el tratamiento de la TB latente en individuos de riesgo, pero por el momento no existe un criterio unificado en cuanto al régimen antibiótico alternativo en casos de resistencia a ésta.
- En este sentido, se han propuesto distintas opciones terapéuticas alternativas, que varían en función de las resistencias locales y de las características particulares de cada individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1- Tratamiento de la tuberculosis en atención primaria. *Bol Ter Andal Monogr* 1997; (11).
 2- Van Scoy R et al. Antimycobacterial therapy. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(10): 1038-48.
 3- Arévalo JM. Nuevas recomendaciones y perspectivas para el control de la tuberculosis. *Anales Sis San Navarra* 2001; 24(2): 197-207.
 4- Carosi G et al. Prophylaxis for tuberculosis in Europe—Ongoing research. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Suppl1): S55-60.
 5- Situación actual de la tuberculosis en España: incidencia y mortalidad desde 1995. Características de los casos de tuberculosis y meningitis tuberculosa declarados en 2000. *Bol Epidemiol Sem* 2001; 9(28): 293-6.
 6- Pablos-Méndez A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Eng J Med* 1998; 338(23): 1641-9.
 7- WHO. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 [citado de: 3-2-03]. Disponible en URL: <http://www.who.int/emc>
 8- Cohn DL. Treatment of latent tuberculosis infection: renewed opportunity for tuberculosis control. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1): 120-4.
 9- Gómez Rodríguez F et al. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(3): 111-4.
 10- Menzies D et al. Tuberculosis: 10. Prevention. *Can Med Assoc J* 1999; 161(6): 717-24.
 11- Horsburgh CR et al. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 633-9.
 12- Latent tuberculosis infection – 2000 CDC Recommendations. In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 115. Englewood: Micromedex Inc, 2002.
 13- Visual Red Book on CD-ROM. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000.
 14- Gilbert DN et al, editors. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 30th ed. Hyde Park: Antimicrobial Therapy, 2000. p. 79.

REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PROPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS LATENTE

Régimen	Pauta	Recomendaciones
ISONIAZIDA (a)	300 mg x 1 vez/día x 6 meses ó 900 mg x 2 veces/semana x 6 meses	Tratamiento estándar
ISONIAZIDA (a)	300 mg x 1 vez/día x 9 meses ó 900 mg x 2 veces/semana x 9 meses	VIH – positivo Lesiones fibróticas Niños
RIFAMPICINA + PIRAZINAMIDA	(600 mg + 2 g) x 1 vez/día x 2 meses ó (600 mg + 4 g) x 2 veces/semana x 2-3 meses	TB isoniazida –resistente / rifampicina – sensible VIH - positivo (b)
RIFAMPICINA	600 mg x 1 vez/día x 4 meses	Casos anteriores cuando no se tolera pirazinamida Silicosis
PIRAZINAMIDA + ETAMBUTOL	(2 g + 15 mg/kg) x 1 vez/día x 6-12 meses (c)	TB multirresistente (d) Niños
PIRAZINAMIDA + FLUOROQUINOLONAS (FQ)	(2 g x 1 vez/día + FQ (e)) x 6-12 meses (c)	TB multirresistente (d) VIH – positivo

TB = tuberculosis

- (a) Recomendado en embarazadas. Su toxicidad ↑ en individuos > 35 años
- (b) Sustituir rifampicina por rifabutina (300 mg x 1 vez/día) en los tratados con antirretrovirales inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN). Rifabutina no debe utilizarse cuando se trata de cápsulas duras de saquinavir o delavirdina. Si se asocia a otros IP o ITINN puede ser necesario un ajuste de dosis de rifabutina y/o del antirretroviral.
- (c) 6 meses de duración en inmunocompetentes, 12 meses en inmunodeprimidos
- (d) Resistente al menos a isoniazida y pirazinamida
- (e) La dosis según la fluoroquinolona (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino)

Tabla 1 (Modificada de 3,8)

3 **Farmaconotas**

Soluciones para rehidratación oral: Nueva fórmula de osmolaridad reducida



Durante más 25 años se ha venido utilizando la solución para rehidratación oral (SRO) estándar recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que ha contribuido drásticamente a reducir la mortalidad producida por las enfermedades diarreicas en el mundo. Dicha solución glucosalina –de composición única– previene la deshidratación por diarrea, independientemente de la causa o la edad del paciente. Hasta la fecha, la fórmula recomendada presentaba una osmolaridad total de 311 mOsm/l. En los últimos veinte años,

se han realizado diversos estudios encaminados a mejorar la fórmula, en el sentido de mantener –al menos– la eficacia y seguridad de la estándar (*Correo AIS-LAC* 2002; N.º 62 (jun): 3, *WHO Drug Inf* 2002; 16 (2): 121-2); y conseguir mejoras en cuanto a reducir el volumen de heces excretado y disminuir la posibilidad de efectos secundarios por hipertonidad (*WHO Drug Inf* 2002; 16 (2): 121-2). Los resultados de los estudios realizados apoyan que la utilización de la solución con menores concentraciones de glucosa y cloruro sódico –SRO de osmolaridad reducida– aumentaría la absorción

intestinal de agua (*Hahn S et al. BMJ* 2001; 323: 81-5) evitando los efectos adversos asociados a la hipertonidad (*WHO Drug Inf* 2002; 16 (2): 121-2).

Asimismo, se dispone de un metaanálisis que incluye 15 ensayos clínicos randomizados en los que tomaron parte un total de 2397 pacientes, en su mayoría niños de 1 a 36 meses de edad, con deshidratación clínica por diarrea sin cólera; si bien, en tres de estos estudios se incluyeron algunos pacientes con cólera. Dicho metaanálisis analiza la eficacia y seguridad de la SRO estándar de la OMS frente a una SRO de osmo-

SOLUCION DE REHIDRATACION ORAL (SRO) DE OSMOLARIDAD REDUCIDA NUEVA FORMULA RECOMENDADA		SOLUCION DE REHIDRATACION ORAL (SRO) ESTANDAR (RECOMENDADA CON ANTERIORIDAD)	
Composición		Composición	
Cloruro sódico	2,6 g/l	Cloruro sódico	3,5 g/l
Glucosa, anhidra	13,5 g/l	Glucosa, anhidra	20,0 g/l
Cloruro potásico	1,5 g/l	Cloruro potásico	1,5 g/l
Citrato trisódico dihidratado	2,9 g/l	Citrato trisódico dihidratado	2,9 g/l
Osmolaridad total 245 mOsm/l		Osmolaridad total 311 mOsm/l	

Cuadro 1 (Fuentes: *Correo AIS-LAC 2002; n° 62 (jun):3; WHO Drug Inf 2002; 16 (2): 121-2*)

laridad reducida –inferior a 250 mOsm/l– encontrándose que, la administración de una formulación de menor osmolaridad sería más eficaz que la estándar como tratamiento de elección de la diarrea infantil, al disminuir significativamente la necesidad de administrar fluidoterapia intravenosa, reducir la cantidad y número de deposiciones y la incidencia de vómitos. En algunos de los ensayos clínicos incluidos se presentaron algunas situaciones de hiponatremia pasajera asintomática; sin embargo, y aunque no es posible excluir esta posibilidad, no parece represen-

tar un riesgo superior respecto al registrado con la solución estándar empleada hasta la fecha. (*Hahn S et al. BMJ 2001; 323: 81-5*).

Debido a las ventajas clínicas comentadas antes, y las derivadas de la posible disminución de la necesidad de hospitalización, de una menor incidencia de infecciones secundarias y –en definitiva– de la reducción de los costes derivados de la atención a los procesos que cursan con diarrea, tanto la OMS como la UNICEF en la actualidad recomiendan la utilización de esta nueva SRO de osmolaridad total de

245 mOsm/l (*Correo AIS-LAC 2002; N.º 62 (jun): 3; WHO Drug Inf 2002; 16 (2): 121-2*), cuya composición se presenta en el cuadro adjunto, junto a la de la recomendada hasta la fecha como estándar, a la que viene a sustituir. La tabla 1 presenta la composición de algunas de las SRO disponibles como especialidades farmacéuticas en España, junto a la de las dos SRO –estándar y de osmolaridad reducida– de la OMS y la recomendada por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN).

ALGUNAS SOLUCIONES PARA REHIDRATACION ORAL DISPONIBLES EN ESPAÑA

Composición	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Base (mEq/l)	Glucosa (mmol/l)	Osmolaridad (mOsm/l)
OMS estándar	90	20	80	10 ^a	111	310
OMS osmolaridad reducida	75	20	65	10 ^a	75	245
ESPGHAN	60	20	60	10 ^a	74-111	200-250
Sueroral®	90	20	80	30	110	310
Sueroral Hiposódico®	50	20	40	30	111	251
Bebesales®	50	20	50	20	110	251
Citorsal®	50	20	30	35 ^a	No disponible	No disponible

(^a): Citrato

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Tabla 1 (Modificada de Asociación Española de Pediatría; URL: <http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/index.htm>).

FE DE ERRATAS

Ficha de Novedad Terapéutica nº 5 año 2002

En la información correspondiente a amisulprida, dentro del cuadro de coste tratamiento/día comparativo –por error– aparecían unos valores incorrectos para amisulprida y quetiapina, siendo los correctos que deberían aparecer de 3,92 € / 652,2 PTA para amisulprida y 7,20 € / 1197,9 PTA para quetiapina; mientras que se mantienen inalterados por ser adecuados, el resto de los valores de coste tratamiento/día de los demás medicamentos que aparecen en el cuadro.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, Marina de Cueto López, José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antinolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.^a Dolores Murillo Fernández, Julio Romero González, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.

DISÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD