

Hernández I, Martínez Moragón O. Intervención mínima personalizada en el tratamiento del tabaquismo. Resultados de un estudio multicéntrico. Arch Bronconeumol 1998; 34 (9): 433-436.

3. Córdoba R, Martín C, Casas R, Barberá C, Botaya M, Hernández A et al. Valor de los cuestionarios breves en la predicción del abandono del tabaco en atención primaria. Aten Primaria 2000; 25 (1): 32-36.
4. Jiménez Ruiz CA, Rajas Naranjo A, Ramos Pinedo A, Flórez Perona S. Prevención y tratamiento del tabaquismo. Medicine 1997; 7 (45): 1995-2004.
5. Pardell H, Saltó E, Salleras LL. Manual de diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Madrid: Ed. Panamericana, 1996; 120-132.
6. Becoña Iglesias E, Vázquez González FL. Tratamiento del tabaquismo. Madrid: Dykinson 1998; 87-104.

Perfil del paciente con resistencia al tratamiento antituberculoso en una zona básica de salud

Sr. Director: El estudio sistemático de los patrones de resistencia a antituberculosos en una comunidad se hace necesario antes de establecer las pautas empíricas de tratamiento¹. Resistencias que en la tuberculosis son secundarias a varios factores: déficit del sistema inmune (infección por el VIH, neoplasias, alcoholismo...), raza, edad, lugar de nacimiento, ingresos previos en prisión, albergues, participación en programas de desintoxicación y condiciones socioeconómicas.

Dado que España presenta una de las tasas más elevadas de tuberculosis, nos propusimos conocer el perfil del paciente con tuberculosis que presentaba resistencia al tratamiento, en nuestra zona básica de salud, que atiende a una población aproximada de 199.000 habitantes con un hospital comarcal de referencia dotado con 320 camas.

Para lograr nuestro objetivo, revisamos

los 133 pacientes en tratamiento antituberculoso y control de sensibilidad mediante antibiograma, durante el período 1994-1998, por el servicio de microbiología y neumología de nuestro hospital. En general se practicaron 81 antibiogramas (60,7%), de los que 13 presentaron algún tipo de resistencia, 5 (38,46%) a un antituberculoso, 5 (38,46%) a dos y 3 (25,07%) a tres o más. La distribución de resistencias fue: rifampicina (R), 4 (30,7%); isoniacida (I), uno (7,6%); I + R, 3 (23,07); I + R + pirazinamida, 2 (15,2%); I + R + rifabutina, 3 (23,07%). En nuestro seguimiento retrospectivo de los 13 pacientes, presentaban una edad media de 27,9 años, 9 eran varones y 6 manifestaban algún tipo de toxicomanía (3, alcoholismo; 2, usuarios de drogas por vía parenteral [ADVP]). Dos cepas fueron multirresistentes: una en paciente varón VIH positivo y tuberculosis pulmonar y la otra en paciente con tuberculosis pulmonar e ingreso previo en prisión.

Los pacientes con cepas multirresistentes presentan una elevada mortalidad, con un difícil tratamiento y peor pronóstico. Para el médico de atención primaria dos son las funciones principales frente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*: la sospecha de la enfermedad entre sus usuarios y su posterior seguimiento³. Los datos epidemiológicos adquieren una gran importancia en el control de estos pacientes, con una serie de factores de riesgos muy específicos (inmunodeficiencias, toxicomanías, tratamiento antituberculoso previo...). A pesar de obtener datos muy limitados, reseñamos la coinfección con VIH y los ADVP como pacientes con unas tasas de resistencias superiores a la población general. Cabe destacar cómo la sensibilidad en los antibiogramas continúa siendo elevada para asociación (I/R) en un 93,9%, presentado en

nuestro entorno la isoniacida una resistencia superior al 4%⁴. Posiblemente, un aumento del tamaño de nuestra muestra poblacional disminuiría este porcentaje, aportando con mayor exactitud otras variables predictoras sobre el desarrollo de resistencias.

**J.C. Parra Rodríguez^a,
R.M. Ramírez Gavira^b,
M.J. Morales Acedo^c
y A. López Téllez^d**

^aMIR de Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital General Básico de Antequera (Málaga). ^bPediatra FEA en Centro Salud Las Albarizas. Marbella (Málaga). ^cMédico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital General Básico de Antequera (Málaga). ^dMédico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud Trinidad el Cautivo (Málaga).

1. Grupo de Estudio de la Tuberculosis Multirresistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencia en Madrid (octubre de 1993-abril 1996). Med Clin (Barc) 1998; 106: 1-6.
2. De March P. Tuberculosis y sida. Situación en España. Perspectivas. Rev Clin Esp 1992; 186: 356-368.
3. Alcaide J, Domínguez A, Albiñana, Parrón I. Situación de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. Med Clin (Barc) 1996; 107: 239.
4. Pérez del Molino ML, Pardo F, Carballo E, Gutiérrez MC. Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos en un área de tuberculosis endémica. Rev Esp Quimioterapia 1994; 7: 137-141.

Elevación de tensión arterial por atenolol genérico

Sr. Director: Desde la implantación de la política de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) y la salida al mercado de las primeras EFG en octubre de 1997, los profesionales de atención primaria contamos con prin-

cipios activos de continuado uso clínico y perfiles de seguridad y eficacia bien establecidos, que equiparan su equivalencia terapéutica con la de la molécula original mediante los estudios de bioequivalencia previos a su autorización¹. Han pasado ya casi 3 años en los que, animados por la política de contención del gasto farmacéutico, la incentivación de los profesionales sanitarios y la campaña de difusión de las EFG en el ámbito de la población general y en nuestro propio ámbito², los facultativos nos esforzamos por prescribir dentro de las posibilidades, mes a mes crecientes, del abanico de las EFG, tarea en ocasiones dificultosa y no exenta de sinsabores³. Nos respalda la confianza en el potencial beneficio económico para la sanidad pública sin el menoscabo para la salud de nuestros pacientes. Ocasionalmente, los facultativos comentamos casos de pacientes que refieren síntomas con el cambio de medicación de la molécula original a la EFG. En la mayoría de los casos las desestimamos atribuyéndolas al efecto placebo de la añorada medicación, sin investigar la posibilidad de una diferente efectividad de ambos medicamentos.

A continuación presentamos un caso de elevación de la tensión arterial (TA) tras el cambio a una EFG.

Mujer de 30 años con hipertensión grado 1 conocida desde los 23 años y estudiada al diagnóstico por el servicio de nefrología del hospital de referencia para descartar hipertensión secundaria, con resultado negativo. Era fumadora de 10 cigarrillos al día hasta hace 5 años. Presentó un episodio aislado de pielonefritis derecha hacía 3 años. Siguió tratamiento con amiloride e hidroclorotiazida durante 5 años, que se sustituyó hace 16 meses a causa de mal control tensional por una especialidad farmacéutica original que contenía atenolol, en dosis de 50 mg/día. No

presentaba otros factores de riesgo cardiovascular. No tenía hábitos tóxicos. Realizaba dieta hiposódica y poco ejercicio físico. Licenciada en farmacia y empleada en una oficina de farmacia, durante años realizaba periódicamente en su domicilio y en su oficina de farmacia automedidas de tensión arterial con 2 esfigmomanómetros iguales de mercurio, por personas entrenadas, conservando cifras habituales de TAS < 135 y TAD < 85 mmHg desde la instauración del atenolol.

En la revisión programada por su hipertensión arterial no hay indicios en la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias (analítica completa y ECG) de cambios en su situación clínica basal. Las automedidas permanecen estables. Se refuerza el consejo de hábitos higiénico-dietéticos y se oferta el cambio de su atenolol habitual por otro atenolol genérico con buena aceptación. Se sustituye con la misma dosis por comprimido e igual dosis diaria.

La paciente acude a consulta médica 5 meses después refiriendo elevación mantenida de las cifras de las medidas de TA (TAS, 135; TAD, 90) desde el primer envase (un mes de tratamiento). No obstante, decidió mantener el fármaco genérico durante otros 2 meses, recogiendo automedidas similares. Al reintroducir el atenolol antiguo, al cuarto mes de la visita inicial, las cifras tensionales volvieron a ser inferiores a 135/85 mmHg, permaneciendo controladas en el momento de la consulta.

El interrogatorio de posibles causas de descontrol tensional (fármacos, tóxicos, dieta y hábitos de vida, sustancias hipertensoras, patologías con HTA secundaria, factores perpetuantes de estrés, etc.) fue negativo. Los esfigmomanómetros y las personas que realizaban las tomas fueron los mismos.

La bioequivalencia de las EFG se

establece en función de su biodisponibilidad comparada con la de las moléculas originales. Se comparan la concentración plasmática máxima, el tiempo que transcurre hasta obtener dicha concentración, la semivida plasmática y el área bajo la curva (AUC) que determina la intensidad de la puesta a disposición del principio activo en el organismo, dada por la variación de la concentración plasmática respecto al tiempo. Sólo se han fijado límites de desviación entre los 2 fármacos para la AUC que se aceptan en $\pm 20\%$. El intervalo de confianza fijado para poder concluir que 2 especialidades son bioequivalentes es del 90%. La demostración de la bioequivalencia se realiza *in vivo* mediante ensayos en voluntarios sanos (habitualmente de 12 a 24 años) a los que se administra una toma única de las especialidades a comparar³⁻⁶.

La diferencia en la efectividad de 2 fármacos con bioequivalencia demostrada según los actuales controles no parece posible; sin embargo, en el pasado ocasionalmente se demostraban diferencias de biodisponibilidad entre distintos fabricantes e incluso en diferentes lotes del mismo fabricante. También existen referencias de que pudiera haber pocos casos corroborados de falta de equivalencia entre productos medicamentosos aprobados, si bien no hemos encontrado su descripción⁷.

La paciente realizaba automedidas desde hacía años, técnica aceptada si se cumplen unos requerimientos previos. La continuidad de las personas que realizaron las tomas los años previos, y que constataron cifras normales en los períodos previo y posterior al del nuevo fármaco, no hacen sospechar un error de observador. Los esfigmomanómetros no experimentaron ningún cambio ni calibración inmediatamente antes o durante o inmediatamente después del período de tratamiento

con la EFG. La relación médico-paciente establecida previamente, la buena aceptación del cambio de medicación y la persistencia en el uso del nuevo medicamento, a pesar del constatado efecto negativo sobre el control de su TA, no hacen sospechar una posible argucia para retomar el atenolol inicial, máxime cuando, por su profesión, tenía absoluta accesibilidad al fármaco.

Hemos de suponer que, a pesar de un peor control tensional, una diferencia de 5 mmHg en la TAD no habría sido causa de mayor morbilidad en el evolutivo de esta paciente de haber persistido el cambio de tratamiento.

Las causas de la diferente efectividad de medicamentos bioequivalentes es un intrincado problema que deberían abordar los farmacólogos. El límite consensuado de diferencias en AUC ($\pm 20\%$), el número de dosis y voluntarios sobre los que se demuestra la bioequivalencia *in vivo*, el intervalo de confianza fijado (90%) y factores individuales que influyen sobre el

efecto farmacológico podrían ser, quizás, objeto de su investigación. Si bien nuestra primera reacción ante un efecto adverso de una EFG es minimizar su importancia, nuestro deber como clínicos es detectar posibles reacciones adversas a medicamentos, EFG o no, descartar otras causas de los síntomas y comunicarlo a las autoridades competentes en farmacovigilancia. Este caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia, aunque deseáramos ponerlo en conocimiento de la comunidad científica aprovechando la amplia difusión de su revista. Sólo desde la exhaustividad en la investigación y la honestidad en comunicar los hallazgos podremos conseguir el sistema de EFG seguro, eficaz y fiable que todos (autoridades, industria farmacéutica, médicos y pacientes) deseamos.

E.J. Cervera Barba

EAP General Fanjul. Madrid.

1. Circular n.º 3/97 del Ministerio de

Sanidad y Consumo. Procedimiento de tramitación de solicitudes de Especialidades Farmacéuticas Genéricas. Febrero de 1997.

2. Siles Gutiérrez M, Goldaracena Tanco M. Medicamentos genéricos en España: primera etapa. *Aten Primaria* 2000; 26: 162-168.
3. Casajuana J, Bordas JM. «Genéricos»: su posible impacto en nuestro día a día. *FMC* 1999; 6: 491-493.
4. Fernández I, Ausejo M. Especialidades farmacéuticas genéricas. Hoja de evaluación terapéutica. Área 11 de Atención Primaria 1996, vol. 2, n.º 6.
5. Almíral M. Las especialidades farmacéuticas genéricas: medicamentos bioequivalentes e intercambiables. *Aten Primaria* 1998; 21: 477-480.
6. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA, 17 de diciembre de 1998.
7. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Farmacocinética. Dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Riddon RW, Goodman Gilman A, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (8.ª ed. esp.). México: Mc Graw Hill-Interamericana, 1996; 9.