

de los objetivos de la Ley 29/2006 es consolidar el uso de genéricos, hasta ahora no se ha logrado. El menor precio de los genéricos no supone falta de calidad en sus requisitos técnicos. La experiencia mundial muestra que la extensión en la prescripción y el uso de genéricos no afecta a la capacidad investigadora de la industria, ya que la mayoría de los genéricos se fabrican y comercializan por los laboratorios más importantes. Constituyen una práctica solidaria con el sistema sanitario y son una realidad creciente en la mayoría de los países de nuestro entorno. Hay que seguir informando, tanto al usuario como a los profesionales implicados, para eliminar posibles dudas. El éxito en la implantación del uso de genéricos depende fundamentalmente de la adhesión de los profesionales sanitarios.

**T. Ruiz-Rico, A. Moreno Villar e I. Nacle López**

Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de la Cruz.  
Úbeda. Jaén. España.

## Bibliografía

1. Ferrando L. El 52% de los médicos confía más en los fármacos de marca que en los EFG. Fuente: Diario Médico [accedido 27/Jun/07]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
2. Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Ley N.º. 29/2006 de 26 de julio de 2006.
3. Contrato-Programa de los hospitales del Servicio Andaluz de Salud 2005-2008. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2005.
4. Campagne DCI, le vrai nom du médicament. Le Collectif Europe et Médicament Disponible en: l'Association Mieux Prescrire. Disponible en: [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org).
5. Soluciones para la Seguridad del paciente. Joint Commission International Center for Patient Safety. Centro Colaborador de la OMS. Disponible en: <http://www.jcpatientsafety.org/24725/>
6. Vitillo JA, Lesar TS. Preventing medication prescribing errors. *Ann Pharmacother* 1991;25:1388-94.
7. Martínez J. Errores en la prescripción. En: Lacasa C, Humet C, Cot R, editores. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: EASO 242; 2001. p. 197-204.
8. Campaña de Prevención de Errores de Medicación causados por Similitud en los Nombres de los Medicamentos. Noviembre 2003-marzo 2004. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
9. Informe del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos genéricos en España: una visión actualizada. *Farmacéuticos*. 2007;324:52-7.
10. El consumo de medicamentos genéricos casi se ha duplicado desde el inicio de la legislatura hasta junio de 2006, alcanzando ya el 15,87% del número total de envases vendidos. Fuente: Nota de prensa del Ministerio de Sanidad y Consumo [accedido 14/Dic/06]. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa>
11. Escárraga T. Medicamentos genéricos [accedido Oct/03]. Disponible en: <http://www.consumer.es>
12. Medicamentos genéricos: la política de los sin marca. *Bol Ter Andal*. 1997;13:1-4.
13. Sevilla VV. El ejemplo sueco [accedido 19/Mar/07]. Disponible en: <http://www.correofarmacéutico.com>
14. Catálogo de Medicamentos 2007. Colección Consejo Plus. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2007.
15. Ochoa A, López Agunde JM. Aeseg cree que la cuota de EFG subirá. [accedido 18/Jun/07]. Disponible en: <http://www.correofarmacéutico.com>
16. Honorato J, Esteve E, Jané F, Martín AM, Martín Sobrino N, Baos V, et al. Prescripción por principio activo: problemática y desafíos. Informe del Instituto de Estudios Médico Científicos (INESME); 19 de mayo 2006.

## Cuatro casos de agranulocitosis por tiamazol

*Sr. Director:*

La agranulocitosis y la neutropenia grave, acompañadas por una infección grave, constituyen la reacción adversa más grave y la principal causa de muerte relacionada con el tratamiento con tiamazol. A pesar de ser un efecto adverso descrito y conocido, consideramos de interés comunicar 4 casos de agranulocitosis en mujeres en tratamiento con tiamazol por hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves-Basedow. Los casos fueron detectados por revisión del diagnóstico de ingreso al servicio de clínica médica desde el 15 de septiembre de 2005 hasta el 28 de abril de 2006 (tabla 1).

### Caso 1

Mujer de 64 años que consultó por encontrarse febril con escafofríos, rinorrea, odinofagia y mialgia. Se constató por el análisis de laboratorio un recuento de neutrófilos  $< 500/\mu\text{l}$ ; el cuadro clínico se interpretó como neutropenia febril secundaria a tiamazol. Se suspendió la administración de tiamazol y se ingresó para su tratamiento. Inició tratamiento con ceftriaxona 2 g/12 h y ampicilina 1 g/24 h, que continuó durante 5 días. A los 6 días de ingreso presentó un nuevo registro febril, por lo que se cambió a ceftazidima 2 g/8 h, vancomicina 1 g/12 h y metronidazol 500 mg/6 h por vía intravenosa durante 9 días, y se inició fluconazol 100 mg/24 h durante 7 días por lesiones blanquecinas en la boca y factor estimulante de colonias de granulocitos (Filgrastim) 300  $\mu\text{mg}/\text{día}$  por vía subcutánea. Al noveno día de ingreso se constató el primer registro fuera de la neutropenia, suspendiéndose el Filgrastim. A los 17 días de ingreso se reinició el tratamiento antibiótico con ceftazidima 1 g/8 h y vancomicina 1 g/12 h por posible neumonía intrahospitalaria, que luego se cambió a imipenem 500 mg/6 h, concluyendo el tratamiento tras la evolución favorable de la paciente. A los 27 días de ingreso recibió 12 mCi  $^{131}\text{I}$  y fue dada de alta hospitalaria a los 40 días del ingreso.

### Caso 2

Mujer de 27 años de edad que consultó por encontrarse febril con odinofagia. Se verificó un recuento de neutrófilos  $< 500/\mu\text{l}$ ; el cuadro clínico se explicó como neutropenia febril secundaria a tiamazol. Se suspendió la administración de tiamazol y se decidió el ingreso para su tratamiento. En el ingreso tenía fauces congestivas con placas blanquecinas, que se interpretó como foco orofaríngeo. Evolucionó favorablemente con tratamiento anti-

*Presentado como comunicación oral en el VI Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, realizado en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, del 16 al 18 de noviembre de 2006.*

**Tabla 1.** Resumen de las características de los pacientes

|        | Edad<br>(años) | Tiamazol:<br>dosis y frecuencia | Tiempo de tratamiento<br>con tiamazol (días) | G-CSF* | Tiempo hasta salir<br>de la neutropenia (días) | Tiempo de estancia<br>en el hospital (días) |
|--------|----------------|---------------------------------|----------------------------------------------|--------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Caso 1 | 64             | 60 mg/24 h                      | 63                                           | Sí     | 8                                              | 40                                          |
| Caso 2 | 27             | 60 mg/24 h                      | 23                                           | No     | 3                                              | 16                                          |
| Caso 3 | 48             | 20 mg/8 h<br>60 mg/24 h         | 46<br>22                                     | Sí     | 7                                              | 17                                          |
| Caso 4 | 36             | 40 mg/24 h                      | 28                                           | No     | 22                                             | 23                                          |

biótico (ceftriaxona 1 g/12 h durante 11 días), revirtiendo su neutropenia al tercer día de ingreso. A los 10 días del ingreso recibió 8 mCi  $^{131}\text{I}$  y 5 días más tarde se decidió el alta hospitalaria.

### Caso 3

Mujer de 48 años de edad que consultó por encontrarse febril con odinofagia, cefalea y mialgia. Se constató por los análisis de laboratorio un recuento de neutrófilos  $< 500/\mu\text{l}$ ; el cuadro clínico se interpretó como neutropenia febril secundaria a tiamazol. Se suspendió la administración de tiamazol y se decidió el ingreso para su tratamiento. En el examen físico se observaron fauces congestivas con placas blanquecinas que se interpretaron como foco orofaríngeo y se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico 1 g/8 h y ciprofloxacino 750 mg/12 h por vía oral. Se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (Filgrastim) 300  $\mu\text{g}/\text{día}$  por vía subcutánea durante 6 días y se suspendió al primer registro fuera de neutropenia. Dado que la paciente continuó febril al séptimo día de ingreso se cambió a ceftazidima 2 g/8 h y ampicacina 1 g/24 h por vía intravenosa, y dos días más tarde se agregó ampicilina 2 g/8 h por vía intravenosa. Cuatro días después se cambió a la vía oral con amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg/8 h y se le dió el alta hospitalaria con plan de captación de  $^{131}\text{I}$ .

### Caso 4

Mujer de 36 años de edad que consultó en urgencias por encontrarse febril con odinofagia, donde se le indicó tratamiento con penicilina. Tres días más tarde consultó al servicio de endocrinología por continuar febril y se constató por los análisis de laboratorio un recuento de neutrófilos  $< 500/\mu\text{l}$ ; el cuadro clínico se interpretó como neutropenia febril secundaria a tiamazol. Se suspendió la administración de tiamazol y se decidió el ingreso para su tratamiento. Presentaba fauces congestivas y odinofagia, que se interpretaron como foco orofaríngeo, por lo que se inició tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico 1 g/8 h y ciprofloxacino 750 mg/12 h por vía oral. A los 14 días de tratamiento antibiótico presentó nuevos registros febriles, por lo cual se cambió a ceftazidima 2 g/8 h y ampicacina 1 g/24 h, completando tratamiento durante 7 días. A los 23 días de ingreso presentó el primer registro fuera de la neutropenia, por lo cual se decidió su alta en plan de captación de  $^{131}\text{I}$ .

### Discusión

La agranulocitosis (definida como un recuento absoluto de granulocitos  $< 500/\mu\text{l}$ ) inducida por tiamazol afecta al 0,35% de los pacientes<sup>1</sup>, en la mayoría de los casos suele aparecer en los primeros 90 días de tratamiento; sin embargo, esta complicación puede ocurrir incluso un año o más después de comenzar la terapia.

Un aspecto que se debe tener en cuenta es el de las dosis de tiamazol; en nuestros pacientes se administraron dosis mayores de 40 mg/día. La agranulocitosis asociada con tiamazol es dependiente de la dosis y la incidencia de agranulocitosis con dosis bajas de tiamazol es 10 veces menor que con dosis altas<sup>2</sup>.

Durante el curso de esta reacción adversa, las infecciones se complican y dominan el cuadro; las orofaríngeas son las más comunes y los pacientes generalmente presentan fiebre y dolor de garganta<sup>3</sup>, por lo que se deben emplear antibióticos de amplio espectro y retirar inmediatamente el tiamazol.

Algunos estudios indican que el riesgo de agranulocitosis es mayor en pacientes de más de 40 años de edad<sup>1,2</sup> y que estos tienen un riesgo superior de muerte. Sin embargo, sólo dos de nuestros pacientes coincidieron con este factor de riesgo, a diferencia de lo encontrado en otras publicaciones<sup>4</sup>.

El recuento sistemático de granulocitos en pacientes que reciben fármacos antitiroideos no ha sido considerado coste-efectivo, dado que la neutropenia se instaura muy rápidamente; sólo se recomienda realizar un recuento basal de leucocitos antes de iniciar la terapia con tiamazol.

Algunos autores señalan que la administración de G-CSF puede acortar el tiempo de recuperación y el tiempo de hospitalización en pacientes con agranulocitosis inducida por tiamazol<sup>5</sup>, aunque en un estudio prospectivo aleatorizado se mostró que no hay diferencias significativas en el tiempo de recuperación entre pacientes no tratados y tratados con G-CSF<sup>6</sup>. Algunas autoridades recomiendan la utilización de G-CSF para la agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos<sup>3,5,7,8</sup> y el servicio de endocrinología de nuestro centro incluye la utilización de G-CSF en el tratamiento de neutropenia asociada con tiamazol. En nuestro caso, dos de las pacientes recibieron G-CSF y en los otros dos casos esto no fue posible dado que no se disponía de este medicamento en el hospital; sin embargo, en una de las pacientes que no recibió G-CSF la neutropenia revirtió y tuvo un tiempo de estancia en el hospital menor que el del paciente que sí recibió.

En conclusión, la agranulocitosis inducida por tiamazol es poco frecuente, pero tiene una alta morbilidad, el diagnóstico temprano muchas veces es difícil por la aparición brusca de la neutropenia que muchas veces antecede al cuadro clínico, y la presencia de fiebre y odinofagia hace sospechar esta complicación, por lo que los pacientes deben ser instruidos para suspender el fármaco y contactar de inmediato con el médico si desarrollan fiebre o dolor de garganta.

D. García, N. Peón, F. Torres, M.I. Hip-Avagnina,  
A. Martínez y M.E. di Croce

Servicio de Farmacia Hospital Carlos G. Durand.  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

## Bibliografía

1. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-62.
2. Tsuboi K, Ueshiba H, Shimojo M, Ishikawa M, Watanabe N, Nagasawa K, et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease. *Endocr J.* 2007 ;54(1):39-43.
3. Sheng W, Hung C, Chen Y, Fang T, Hsieh S, Chang C, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 1999;92:455-61.
4. García A, Pérez MC, Botana M, Arias J, De Matías J, De Andrés A. Agranulocitosis por antitiroideos: a propósito de cuatro casos. *Farm Hosp.* 1998;22:213-215
5. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Dofour P, Schlienger JL, Maloisel F. Haematopoietic growth factor in antithyroid drug-induced agranulocytosis. *QJM* 2001;94:423-8.
6. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: A prospective study. *Thyroid* 1999;9:29-31.
7. Julia A, Olona M, Bueno J, Revilla E, Roselló J, Petit J, et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 1991;79:366-371.
8. Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 509-514.

## Tratamiento de la tuberculosis multirresistente basado en la clínica

Sr. Director:

La tuberculosis es la causa más frecuente de muerte en el mundo debida a la infección producida por un solo patógeno, y ha sido declarada desde 1993 por la Organización Mundial de la Salud como emergencia de salud pública global. Cada año se registran aproximadamente 8 millones de casos nuevos de esta enfermedad, con una mortalidad relacionada de 3 millones de personas<sup>1</sup>. En España se estima que la prevalencia de esta infección es de 3,2 casos/10.000 habitantes. La pandemia de la infección por el VIH y los flujos migratorios desde países con una elevada preva-

lencia de esta infección son los factores que parecen repercutir en mayor medida en la incidencia de los países desarrollados<sup>2</sup>. Sin embargo, el control actual sobre la infección por VIH ha otorgado una mayor relevancia a la población inmigrante como principal factor de riesgo<sup>3</sup>, en la que la tasa de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* ha alcanzado el 40%. En el caso de los estudios de sensibilidad para *M. tuberculosis* no se utiliza el concepto de concentración mínima inhibitoria (CMI), que se emplea para otras bacterias para determinar la sensibilidad o la resistencia a un fármaco, sino el de concentración crítica (CC). Este término se define como la concentración que inhibe el crecimiento del 99% de las células micobacterianas sin afectar el crecimiento del 1% resistente. De esta forma, si la proporción de bacilos tuberculosos que es resistente a la CC de un determinado tuberculostático es superior al 1%, es poco probable que el tratamiento con ese antibiótico conduzca a un éxito terapéutico.

Las resistencias de *M. tuberculosis* detectadas a uno o más fármacos antituberculosos están determinadas por diferentes mutaciones relacionadas con distintos CC. El conocimiento de los mecanismos moleculares que determinan el tipo de resistencia a los diferentes fármacos por parte de cepas de *M. tuberculosis* es esencial para la elección del tratamiento más adecuado.

El presente caso describe a una paciente inmigrante tratada de una infección por *M. tuberculosis complex* que presentó buena evolución con fármacos de primera línea a pesar de observarse un patrón de multirresistencia en el antibiograma.

## Descripción del caso

Mujer de 30 años, sin antecedentes patológicos de interés ni alergias conocidas. Enfermera de profesión, se dedicaba al cuidado de personas ancianas.

Como dato orientativo, manifestó que cuidaba a una anciana que, últimamente, presentaba tos y fiebre con mal estado general, sin que recurriera a atención médica en ningún momento.

Ingresó en el hospital al presentar tos con expectoración purulenta y fiebre de 39 °C de 10 días de evolución que no había cedido con amoxicilina-ácido clavulánico. La paciente informó que, ocasionalmente, la expectoración se acompañaba de hemoptisis franca. Presentaba sudaciones nocturnas, astenia y pérdida de peso, con anorexia asociada. La radiografía de tórax practicada en el momento del ingreso puso de manifiesto un aumento de la densidad en el pulmón izquierdo con infiltrados algodonosos junto con una lesión apical indicativa de caverna tuberculosa (fig. 1A). Ante la sospecha de tuberculosis activa, se cursaron muestras de esputo para tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de Lowestein-Jensen, cuyos resultados confirmaron el diagnóstico de presunción. La sensibilidad a los fármacos de primera línea fue realizada en medio líquido por el sistema MIGIT 960 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Estados Unidos) y la cepa fue resistente a las concentraciones de: isoniacida 0,1 µl/ml, rifampicina 1 µl/ml, etambutol 5 µg/ml y estreptomycinina 2 µl/ml. Las pruebas de VIH y hepatitis resultaron negativas. Se