

GALICIA CLÍNICA

Volumen 69
Número 1
Noviembre 2008

XXIX

Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Medicina Interna

XXV Reunión de la Sociedad Gallega
de Medicina Interna



GALICIA CLÍNICA

Revista oficial da Sociedade Galega
de Medicina Interna (SOGAMI)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

Director:

Ramón Rabuñal Rey

Directores adjuntos:

José Luis Díaz Díaz

Rafael Monte Secades

Comité editorial

Melchor Álvarez de Mon
Emilio José Casariego Vales
Alfonso Castro Beiras
María de los Ángeles Castro Iglesias
José Antonio Díaz Peromingo
Fernando Diz-Lois Martínez
Ovidio Fernández Álvarez
Ricardo Fernández Rodríguez
Carlos González Guitián
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Fernando Antonio de la Iglesia Martínez
Pedro Mardomingo Varela
Manuel Noya García
José Domingo Pereira Andrade
Roberto Pérez Álvarez
Albino Pérez Carnero
María del Pilar Rozas Lozano
Pascual Sesma Sánchez
Antonio Torre Carballeda

Comité científico

Mercedes Bal Alvarado
Arturo Cabarcos Ortiz de Barrón
Elena Fernández Bouza
Manuel Fernández Muínelo
Javier de la Fuente Aguado
María José García Pais
Juan Antonio Garrido Sanjuán
Arturo González Quintela
José Masferrer Serra
Enrique Míguez Rey
Julio Montes Santiago
Francisco Luis Lado Lado
Víctor Manuel López Mourriño
Vicente Lorenzo Zúñiga
Antonio Pose Reino
Isidro Rodríguez López
María Dolores Suárez Sambade

Junta Directiva de la Sogami

Presidente: Ricardo Fernández Rodríguez
Vicepresidente: Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
Secretaría: María Del Pilar Rozas Lozano
Tesorero: José Antonio Díaz Peromingo
Vocal por La Coruña: José Luis Díaz Díaz
Vocal por Ferrol: Alida Iglesias Ollerros
Vocal por Santiago: Joaquín Campos Franco
Vocal por Lugo: Juan Corredoira Sánchez
Vocal por Ourense: Juan Ignacio Tellebea Díaz
Vocal por Pontevedra: Jose María De Lis Muñoz
Vocal por Vigo: Martín Rubianes González
Vocal por O Barco: Antonio Eneiz Calvo
Vocal por O Salnés: Begoña Castro Paredes
M.I.R.: Yago Mourriño López

Edita: SOGAMI

ISSN: 0304-4866

Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info

www.meiga.info



www.meiga.info

Presentación

Reanudando una aventura

El 15 de abril de 1929 se publicó el primer número de Galicia Clínica. En su carta de presentación se desgranaban los propósitos de la revista, que se podrían resumir en dos: por un lado poner de relieve la actividad científica realizada en Galicia, tanto desde la Universidad como desde los hospitales, clínicas particulares o cuerpos administrativos (inspectores sanitarios, forenses, etc.) y por otro contribuir al desarrollo de organizaciones de previsión que mejoraran la situación de los profesionales y sus familias. Para su máxima difusión se decidió su distribución de forma gratuita entre todos los médicos gallegos, y en la mencionada presentación se invitaba a la colaboración en la publicación a todos ellos, con una meta declarada: **“aspiramos a que esta publicación, individualmente de todos y para todos, llegue a ser colectivamente el órgano de los médicos de Galicia”**.

La revista fue dirigida por Aurelio Gutiérrez Moyano durante 41 años, hasta su fallecimiento el 15 de febrero de 1971, editándose ininterrumpidamente incluso durante periodos tan dramáticos como el de la guerra civil. En esta época la revista se afianzó entre los médicos gallegos, e incluso mantuvo presencia en Iberoamérica. Posteriormente su hijo, Luís Gutiérrez-Moyano continuó su labor, manteniendo la revista hasta su fallecimiento. En los últimos años, por diversas causas, la revista declinó lentamente, publicándose el último número en 1996.

Ahora, con el amparo de la Sociedade Galega de Medicina Interna (SOGAMI), se ha decidido reanudar la edición de la revista. Continuamos la publicación allí donde se había dejado, por lo cual se mantiene la numeración correlativa, correspondiendo al actual el volumen 69, número 1.

Es obvio que de los objetivos originales, los aspectos profesionales tienen hoy en día sus propios cauces de representación y solución, pero creemos que todavía hay lugar para promocionar y difundir la actividad científica de los médicos gallegos. En este ámbito, siguiendo el criterio original, se mantiene la invitación a la colaboración a todos los médicos, sean internistas o de otras especialidades médicas. Asimismo, aunque se distribuirá de forma gratuita a los socios de la SOGAMI, podrán acceder a ella a través de nuestra página web www.galiciaclinica.info todos aquellos profesionales interesados.

Esperamos que nuestra iniciativa sea del agrado de todos y goce al menos de la misma aceptación que en su primera etapa.

Ramón Rabuñal Rey

Índice

Summary

EDITORIAL

4 Galicia Clínica: la recuperación de nuestra historia y la ilusión de una nueva etapa

Galicia Clínica: the recovery of our history and the illusion for a new stage

Ricardo Fernández Rodríguez

ORIGINALES

7 Demografía de la insuficiencia cardiaca en Galicia. Análisis de diferentes poblaciones y ámbitos asistenciales

Heart failure demographics in Galicia.

An analysis of diverse populations and care settings

Julio Montes-Santiago, Marta Lado Castro-Rial, Gloria Rey García,

Ana Mediero Domínguez, Roberto Pérez Álvarez.

11 La Medicina y los Cuidados Paliativos

The medicine and the palliative care

Francisco Javier Barón Duarte

PREGUNTAS CLÍNICAS

15 Tratamiento de rescate de la infección por Helicobacter Pylori

Rescue therapy after Helicobacter Pylori infection treatment failure

María del Carmen Arias Núñez

REVISIÓN

21 Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso

Management of adverse reactions of anti-tuberculosis drugs

José Francisco García Rodríguez

29 Consumo de riesgo y perjudicial de alcohol.

Prevalencia y métodos de detección en la práctica clínica

Hazardous and harmful alcohol drinking.

Prevalence and screening instruments in clinical practice

Beatriz Rosón Hernández

ARTÍCULO ESPECIAL

45 Tuberculosis: una “negra sombra” en la vida de Rosalía de Castro

Tuberculosis: a “black shadow” in the life of Rosalía de Castro

Julio Montes-Santiago

50 Imágenes en medicina

Normas de publicación

51 Humor médico

Galicia Clínica

La recuperación de nuestra historia y la ilusión de una nueva etapa

Ricardo Fernández Rodríguez

presidente de la Sociedade Galega de Medicina Interna

El 25 de junio de 1983 firmaron el acta constituyente de la “Sociedade Galega de Medicina Interna” - SOGAMI - los 23 socios fundacionales. Celebramos su XXV aniversario en el presente año, como una organización bien consolidada, con 360 socios en la actualidad. Entre los proyectos que la SOGAMI ha planteado para celebrar esta importante conmemoración destaca la recuperación de Galicia Clínica.

“Celebramos su XXV aniversario en el presente año, como una organización bien consolidada, con 360 socios “

La revista Galicia Clínica, fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano, tuvo una gran aceptación entre los médicos gallegos por la gran calidad de los trabajos publicados y por ser foro abierto a diferentes especialidades clínicas y a médicos generalistas a lo largo de sus 65 años de vida editorial (1929-1994). La SOGAMI tuvo a lo largo de su historia una estrecha relación con esta revista siendo con frecuencia el lugar de publicación de las comunicaciones a sus congresos y reuniones. La mejor forma de reconocer el pasado y agradecer la labor hecha por los fundadores, directores y todos los autores que dieron vida a Galicia Clínica, era recuperarla; el mejor homenaje a todos ellos era iniciar una nueva etapa como Revista Oficial de la SOGAMI. La Junta Directiva presidida por Emilio Casariego, comenzó los trámites para solicitar la cesión de la marca a sus propietarios, la familia Gutiérrez-Moyano. Gracias a la generosidad de los herederos del fundador, representados por Dña. Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann, fue fácil alcanzar un acuerdo

y desde el día 11 de octubre de 2007 consta en el Registro de Marca Nacional Galicia Clínica como Revista Oficial de la SOGAMI. En este acuerdo, firmado por el que suscribe, también se incluyó la cesión de todo el fondo editorial de la revista, de forma totalmente desinteresada por parte de la familia Gutiérrez-Moyano, desde el primer número en el año 1929 hasta el último en 1994, para su conservación en un archivo histórico digital, de fácil y gratuito acceso.

En el año 2000 el presidente de la SOGAMI, Pascual Sesma Sánchez, inició las gestiones para poner en marcha el portal www.meiga.info (“medicina interna de Galicia”). Es nuestro punto de encuentro, la web oficial como órgano de expresión de la SOGAMI, que ha alcanzado un éxito relevante en contenidos y visitas. En la web existe información sobre historia de la sociedad, sus estatutos, la forma de asociarse; es el portal dónde se publicita y gestiona todas las actividades docentes y formativas de la sociedad. Dispone de enlaces con una amplia red de fondos bibliográficos y una sección de producción propia de nuestros asociados. Los apartados más visitados son los de elaboración propia y entre ellos destacan las Guías Clínicas cuyo éxito hizo posible que se editasen por primera vez en papel - “Guías Clínicas de la SOGAMI” (2006, Sociedade Galega de Medicina Interna)-.

“Entre los proyectos que la SOGAMI ha planteado para celebrar esta importante conmemoración destaca la recuperación de Galicia Clínica”

*“Es un motivo de alegría para los internistas gallegos,
en la conmemoración del XXV aniversario de su sociedad,
en el marco de la celebración del XXIX Congreso
de la Sociedad Española de Medicina Interna”*

La nueva Galicia Clínica estará muy relacionada con nuestro portal web. La Junta Directiva nombró Director de la Revista a Ramón Rabuñal, y Director Adjunto a José Luis Díaz y Rafael Monte, responsables del éxito de la web, y por tanto los más indicados para coordinar los dos organismos oficiales de expresión de nuestra sociedad.

La admiración y respeto por la etapa anterior de la revista se basa en buena parte en su espíritu abierto a todas las ramas de la medicina. Aunque en este nuevo período Galicia Clínica es la Revista Oficial de la SOGAMI, queremos mantener ese carácter abierto que ya se refleja en la composición de los Comités Editorial y Científico así como en la política de colaboración con autores de diferentes especialidades y de otras comunidades autónomas. Aumenta el número de colaboradores y las normas de publicación se basan en hacer de las páginas de la revista un foro abierto para todos los profesionales de la medicina, con especial atención a los problemas prevalentes en nuestro medio, en Galicia. Desde esa admiración por la etapa previa la SOGAMI ha apostado con decisión por esta nueva empresa, con una amplia remodelación de la Revista, un nuevo diseño, otras estructuras, nuevas secciones,... un fácil acceso en la red www.galiciaclinica.info. Ahora que ve la luz esta nueva Galicia Clínica quiero felicitar a todos los que han hecho posible esta realidad, y en especial a su Director, Ramón Rabuñal, por su arduo trabajo, su voluntad férrea y su espíritu innovador con los que se han logrado cumplir ampliamente las expectativas que la Dirección de la SOGAMI se había marcado.

Los indicios de recuperación de la Medicina Interna como especialidad, se relacionan con una mayor vitalidad de las Sociedades Científicas y

sus Congresos, con más posibilidades de afrontar proyectos ambiciosos. Esta revista es uno de ellos y nos habla de una SOGAMI viva, gracias a la colaboración de todos nuestros socios que ven el futuro de nuestra sociedad prometedor, como el de la especialidad a la que nos dedicamos. Para que esta nueva época de Galicia Clínica sea exitosa precisamos de la colaboración de todos, de los médicos en formación MIR y sus tutores, desde los “internistas noveis” a los “seniors”, para que continúe en el tiempo esta Revista, para que sea clave para cumplir un objetivo de nuestros estatutos “... el fomentar todas las manifestaciones científicas relacionadas con la Medicina Interna, servir de vehículo a la difusión de los trabajos científicos, a la investigación clínica...”.

*En el año 2000 el presidente de la SOGAMI,
Pascual Sesma Sánchez, inició las gestiones
para poner en marcha el portal www.meiga.info
 (“medicina interna de Galicia”)*

Como presidente de la Junta Directiva expreso aquí el orgullo y satisfacción de la SOGAMI por asistir al lanzamiento del primer número de esta nueva Galicia Clínica. Es un motivo de alegría para los internistas gallegos, en la conmemoración del XXV aniversario de su sociedad, en el marco de la celebración del XXIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Mis mejores deseos para que el futuro de Galicia Clínica sea al menos tan largo como en la etapa anterior; estoy seguro que, con la colaboración de todos vosotros, será con los mismos índices de calidad y dedicación.

Área restringida a socios

NOTICIAS Y GESTIÓN DE LA SOCIEDAD

- » Información sobre la sociedad
- » Reuniones Ordinarias
- » Cursos y Actividades
- » Editoriales y artículos
- » Grupos de trabajo
- » Oferta Pública de Empleo (OPE) SERGAS 2006
- » Ayudas
- » Otras ofertas de empleo

INFORMACIÓN EN LA RED

- » Guías Clínicas
- » Revistas Médicas
- » Libros
- » Bases de Datos
- » Documentos en Medicina Interna

MATERIAL DE CONSULTA, DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

- » Calculadoras de consulta médica
- » Docencia
- » Material de Consulta
- » Medicina Basada en la Evidencia
- » Herramientas en Investigación

ENLACES

- » Diarios Médicos
- » Hospitales gallegos
- » Listas y Foros
- » Sociedades médicas
- » Instituciones y organismos
- » Otros



HABLANDO EL MISMO IDIOMA Nuevo

Escalas en Medicina Interna

» acceso contenidos

PREGUNTAS CLÍNICAS Y EVIDENCIAS EN M. INTERNA Nuevo

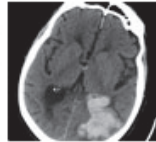
» acceso contenidos

GUÍAS DE LA SOGAMI

» Indicaciones y valoración de la MAPA

» Guías previas.

Nuevo CASO DEL MES: JULIO



» Casos anteriores.

REVISIONES CLÍNICAS

» Hipotiroidismo Subclínico. ¿Controversia o consenso?

» Índice revisiones

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

» Anticoagulación de la fibrilación auricular en el paciente anciano

» Comentarios anteriores

EDITORIALES

Gripe Aviar ¿la pandemia que viene?

Dra. Beatriz Cigarrán Vicente.
Dr. Francisco Lado Lado

El problema de la Ecografía diagnóstica

Dr. Pascual Sesma

Buscar en MEIGA.info

buscar

GALICIA CLÍNICA

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano



Grupos de Trabajo de la SOGAMI

UN RINCÓN PARA LA HISTORIA



O'KEEFFE, LEMPICKA, KAHLO:
las dolencias y pasiones de tres grandes artistas.



PubMed

la cochrane library
plus en español

SEMI

Haz de Meiga.info tu página de inicio.

Añadir a Favoritos.



WEB DE UTILIDAD
EN FORMACIÓN
MÉDICA
CONTINUADA
AEMIR

El contenido de esa página no está influenciado por sus patrocinadores.

www.meiga.info

web oficial de la SOGAMI

Demografía de la insuficiencia cardiaca en Galicia. Análisis de diferentes poblaciones y ámbitos asistenciales

Heart failure demographics in Galicia. An analysis of diverse populations and care settings

Julio Montes-Santiago¹, Marta Lado Castro-Rial¹, Gloria Rey García², Ana Mediero Domínguez², Roberto Pérez Álvarez¹

Servicios de Medicina Interna¹, Documentación Clínica². Complejo Hospitalario Universitario-Meixoeiro. Vigo.

Resumen

Objetivo. Galicia es la Autonomía española con mayor tasa de mortalidad por insuficiencia cardiaca (IC). En los últimos años se han realizado en Galicia investigaciones en diferentes ámbitos asistenciales para intentar perfilar las características de dicho proceso. El objetivo de este análisis fue revisar y comparar las características demográficas de la IC en dichos estudios.

Material y métodos. Se estudiaron las características demográficas comunes al menos a tres de los siguientes estudios recientes: INCARGAL (951 pacientes ingresados en Medicina Interna-Geriátrica o Cardiología); Hospital Clínico Universitario de Santiago (Card-CHUS)(1252 pacientes en Cardiología, periodo 1991-2002); GALICAP (1195 pacientes ingresados, seguidos posteriormente en Atención Primaria), GALICEP (25487 altas de Hospitales del SERGAS, periodo 2002-2005).

Resultados. Edad media (años): INCARGAL: 75. (M. Interna-Geriátrica: 77, Cardiología: 72), Card-CHUS: 64, GALICAP: 76. Porcentaje >75 años: Card-CHUS: 33%, GALICAP (>70): 79%, GALICEP: 65%. Mujeres: INCARGAL: 52% (M. Interna-Geriátrica: 56%, Cardiología: 48%), Card-CHUS: 37%, GALICAP: 52% GALICEP: 59%); HTA (antecedentes): INCARGAL: 59%, Card-CHUS: 55%, GALICAP: 82%. HTA (etiología): GALICAP: 36%, GALICEP: 20%. Días Estancia: INCARGAL: 11, Card-CHUS: 14, GALICEP: 10. Mortalidad hospitalaria: INCARGAL: 7%, Card-CHUS (12 meses): 16%, GALICEP: 10%.

Conclusiones. Cerca de 2 de cada 3 pacientes con IC en Galicia son >75 años. Los pacientes ingresados en Cardiología son de menor edad y en mayor proporción varones. La mayoría de IC presentan HTA como antecedente o causa etiológica. Los días de estancia oscilaron entre 10-14 días y se observó una moderada mortalidad hospitalaria (entre el 7-10%).

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Galicia.

Abstract

Background. Galicia has the greatest mortality due to heart failure (HF) in Spain. In the latest years some studies have tried to outline the characteristics of these process. Our purpose was to analyze and compare the recent published demographic data of HF in Galicia.

Material and methods. Common demographic characteristics to three out the four recent available studies were considered. INCARGAL (951 inpatients at Internal Medicine (IM)-Geriatrics or Cardiology wards); Study of the Cardiology Service of the University Clinical Hospital of Santiago (Card-CHUS)(1252 inpatients followed in the period 1991-2002); GALICAP (1195 inpatients with HF, evaluated later in the primary care setting), GALICEP (25487 discharges of HF patients in Galician hospitals in the period 2002-2005).

Results. Mean (years): INCARGAL (Global): 75(IM-Geriatrics: 77. Cardiology: 72), Card-CHUS: 64, GALICAP: 76. Age > 75 years (%): Card-CHUS: 33%, GALICAP (>70): 79%, GALICEP: 65%. Women: INCARGAL (Global): 52%(IM-Geriatrics: 56%, Cardiology: 48%), Card-CHUS: 37%, GALICAP: 52% GALICEP: 59%). Hypertension (antecedent): INCARGAL: 59%, Card-CHUS: 55%, GALICAP: 82%. HTA (etiología): GALICAP: 36%, GALICEP: 20%. Stay (days): INCARGAL: 11. Card-CHUS: 14, GALICEP: 10. Inhospital mortality: INCARGAL: 7%, Card-CHUS (at 12 months): 16%, GALICEP: 10%.

Conclusions. Nearly 2 out of 3 inpatients with HF in Galicia are older than 75 years. Cardiology-attended inpatients are younger and in greater proportion men. Most patients are hypertensive. The duration of hospitalization ranged 10-14 days and a moderate inhospital mortality rate was observed (7-10%).

Key words: Heart failure. Galicia.

Introducción

Galicia es la Comunidad Autónoma española con mayor tasa de mortalidad por insuficiencia cardiaca (IC)[Año 2004: Tasa bruta por 100000 h: 64,6 (Galicia) vs. 43,4 (España)]¹. Aunque este dato es parcialmente atribuible al mayor envejecimiento de la población gallega, no explica totalmente la situación, puesto que dichas tasas superiores de mortalidad de Galicia siguen manteniéndose al realizar el ajuste por edad (Galicia: 44,9 vs. 40,1 resto de España)¹. Ello hace que esta entidad, que constituye la 3ª causa de mortalidad en esta comunidad, constituya un importante problema, tanto asistencial como económico². Estimaciones recientes, por ejemplo, han situado los gastos totales asistenciales de la IC en Galicia –intra y extrahospitalarios, además de los domiciliarios para aquellos pacientes hospitalizados en 2004- en 173 millones € (0,64% del presupuesto global del SERGAS)³.

En los últimos años se han realizado diversos estudios en pacientes con IC hospitalizados en Galicia con el fin de perfilar sus características, con frecuencia procedentes de un único centro³⁻⁷. Se ha demostrado que en esta Comunidad existen ciertas disparidades geográficas provinciales e incluso locales en cuanto a la hospitalización de pacientes con IC⁸. Por ello, y para intentar evitar dichos sesgos locales, en este análisis sólo se revisarán aquellos estudios multicéntricos gallegos o bien aquellos que, aunque procedentes de un único centro, hubieran reclutado a más de 1000 pacientes durante un periodo prolongado de tiempo. El objetivo de este análisis fue, pues, comparar las características demográficas de grupos representativos de pacientes con IC estudiados recientemente en diversos ámbitos asistenciales de Galicia.

Material y métodos

Se estudiaron y compararon aquellas características demográficas que aparecieran reflejadas en al menos tres de los cuatro estudios, recientemente disponibles y cuyas caracte-

rísticas se describen a continuación (por orden cronológico de comunicación-publicación de resultados):

Estudio INCARGAL (Insuficiencia cardiaca en Galicia)⁹: Estudio descriptivo transversal multicéntrico durante 1999 de 951 pacientes ingresados en Servicios de Medicina Interna y/o Geriátrica (587) o Cardiología (364) de 14 hospitales públicos.

Estudio del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago (Card-CHUS)¹⁰: Estudio prospectivo longitudinal de 1252 pacientes ingresados en dicho servicio durante un periodo de 12 años (1991-2002).

Estudio GALICAP (Estudio gallego de insuficiencia cardiaca en atención primaria)¹¹: Estudio descriptivo transversal multicéntrico de 1195 pacientes ingresados por IC en 2004 y seguidos posteriormente por 149 médicos en Atención Primaria (media de 8 pacientes por médico).

Proyecto GALICEP (Epidemiología de insuficiencia cardiaca en Galicia)¹²: Estudio descriptivo transversal multicéntrico de 25487 altas de pacientes con IC residentes en Galicia (media de 6372 altas anuales) procedentes del Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta hospitalaria (CMBDAH) de todos los hospitales del SERGAS. Se estudiaron los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) específicos de IC (127 y 544) durante el periodo 2002-2005.

Resultados

En la tabla 1 se detallan ciertas características diferenciales demográficas de la población general y de la hospitalizada por IC en Galicia con respecto a la española. Ha de observarse el mayor envejecimiento de la población gallega lo cual se traduce en el mayor porcentaje de altas en pacientes >65 años. Correspondiendo a una patología de presentación preferente en pacientes de edad avanzada el porcentaje de altas con el diagnóstico de IC es mayor en Galicia que en el

Tabla 1
Comparación entre las características demográficas generales y de hospitalización por Insuficiencia Cardiaca (IC) entre Galicia y España (2004). (Elaboración propia a partir de ref.^{1 y 13})

Datos demográficos (2004)	Galicia	España
Población >65 años	21,3*	16,6
% altas hospitalarias >65 años	41,5*	36,9
Datos epidemiológicos de IC		
Tasa de altas IC por 100000 h.	249*	209
% altas por IC >65 años	88,6	88,5
% de IC en altas >65 años	6,1*	4,4
Tasa de altas IC por 100000 h >65 años	1051	1091*
% muertes por IC >65 años	96,5	95,4
Tasa bruta de mortalidad por IC por 100000 h.	66*	45
Tasa ajustada por edad de mortalidad por IC por 100000 h.	45	41
Tasa global de mortalidad por 100000 h >65 años	304*	262
*p<0,01		

Tabla 2
Características demográficas de los estudios sobre poblaciones gallegas con insuficiencia cardiaca⁹⁻¹²

	INCARGAL			CARD-CHUS	GALICAP	GALICEP
	MI-Geriatria	Cardiología	Global			
Nº	587	364	951	1252	1195	25487
Edad media	77	73	76	64	76	--
>75 años (%)			75	33	79*	66
Mujeres (%)	56	48	52	37	52	59
HTA (antecedente)	62	54	59	55	82	--
HTA (etiología)	--	--	--		36	20
Días estancia	11	11	11	14	--	10
Mortalidad	7,0	6,6	6,8	16**		10,2
* >70 años / **12 meses						

resto de España (6,1% vs. 4,4%)¹³. En ambas el 89% de la población ingresada con IC es >65 años.

Dado que en este análisis se estudiaron los rasgos demográficos comunes a los estudios, se excluyeron los datos de interés aportados por los estudios individuales (p. ej. comorbilidad, situación familiar, etc.) pero no disponibles en todos ellos. En la tabla 2 se reflejan las características comunes de los estudios analizados. Aunque la diversidad de las poblaciones estudiadas, la forma heterogénea de comunicar los resultados y las fuentes utilizadas no aconsejan comparaciones estadísticas directas, pueden extraerse de este análisis algunas conclusiones razonables. Los pacientes ingresados en los Servicios de Cardiología son de menor edad y en mayor proporción varones. La HTA se recoge como antecedente en la mayoría de los pacientes, aunque la adscripción etiológica de la IC a la HTA se consigna en menor proporción de los casos. La mortalidad durante un ingreso por IC es variable pero indica que 1 de cada 10 ó 12 pacientes fallece durante el mismo.

Discusión

En este estudio se han analizado las características demográficas de los pacientes ingresados con IC en Galicia en los últimos años. La procedencia de los datos de diversas fuentes que pueden considerarse como complementarias, la publicación en fechas muy reciente de estos estudios y el gran número de pacientes analizados, nos permite afirmar que en el momento actual Galicia se encuentra en una posición privilegiada en cuanto al conocimiento de las características de los pacientes hospitalizados por IC en dicha comunidad. Una objeción que puede hacerse a este estudio es que, dado que la IC es un diagnóstico clínico, algunos de los pacientes ingresados podrían haber sido diagnosticados incorrectamente de IC. En este sentido debe recalcar, por ejemplo, que la realización del ecocardiograma es baja, sobre todo en los Servicios de Medicina Interna. Por ejemplo, en el estudio

INCARGAL⁹ sólo el 54% de los pacientes (505/946) tenían ecocardiograma en el ingreso actual o en previos (41% en MI-Geriatria, 74% en Cardiología)⁹. No obstante, debe hacerse notar que dicho estudio se realizó antes de que en las actuales Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia cardiaca crónica, ahora de amplia difusión¹⁴⁻¹⁶, se exigiera como condición inexcusable para sustanciar tal diagnóstico la valoración de la función ventricular izquierda (FEVI), usualmente mediante ecocardiograma. En el estudio GALICAP, realizado después de esta fecha, tenían realizado ecocardiograma el 68% de los pacientes¹¹. Por otra parte, estos porcentajes son similares a la de otros registros realizados en periodos semejantes de tiempo, tanto nacionales (Estudio SEMI-IC: 2145 pacientes, ecocardiograma: 72%)¹⁷ como europeos (EUROHEART FAILURE SURVEY: 11327 pacientes, ecocardiograma: 66%)¹⁸. Aun reconociendo tal limitación, que debe mejorarse pues se ha demostrado que el ajuste a las recomendaciones establecidas en las Guías mejora el pronóstico¹⁹, ello indica que el presente estudio en Galicia no parece presentar importantes sesgos de selección en cuanto al diagnóstico.

Con respecto a los resultados cabe destacar que los pacientes ingresados con IC en Galicia son de avanzada edad pues 2 de cada 3 pacientes son >75 años y predominan las mujeres. Ello es especialmente evidente en los Servicios de Medicina Interna en que la mayor parte de ellos son ya octogenarios, y por tanto con acusados componentes de otros procesos comórbidos o potenciales toxicidades medicamentosas. Este estudio viene a confirmar en los aspectos demográficos, las diferencias en las poblaciones atendidas por los diversos especialistas y que deberán tenerse en cuenta en las planificaciones asistenciales futuras para esta entidad. Como se ha comprobado en anteriores ocasiones, los pacientes que ingresan en los servicios de Cardiología son más jóvenes, con mayor frecuencia varones, con la cardiopatía isquémica como etiología predominante y mayor proporción

de pacientes con FEVI deprimida. Aunque algunos análisis indican que las diferencias por sexo y edad pueden estar enjugándose entre especialidades^{20,21}, en el momento actual los estudios publicados, al menos en España, indican que estas discrepancias en la presentación hospitalaria se mantienen también en la asistencia ambulatoria. Así en el estudio BADAPIC que recogió los datos de 3909 pacientes atendidos en consultas ambulatorias de Cardiología especialmente focalizadas en IC, la edad media fue de 66 años, sólo un tercio fueron mujeres y el 40% presentaba una etiología isquémica²². En Asistencia Primaria (AP), por el contrario, y de forma parecida a lo que ocurre en Medicina Interna²³, los pacientes son de edad más avanzada, en mayor proporción mujeres y fundamentalmente hipertensos. En este ámbito asistencial al estudio gallego GALICAP (1195 pacientes, edad: 76 años, 52% mujeres) y al nacional CARDIOTENS (asistencia ambulatoria cardiológica y de AP, 1420 pacientes, edad: 71 años, 53% mujeres)²⁴, hay que añadir los datos similares recientes del estudio nacional CARDIOPRES (asistencia en AP, 847 pacientes, edad: 73 años, 49,5% mujeres)²⁵.

Se evidencia que la mayor parte de los pacientes que ingresan por IC en Galicia presentan antecedentes de HTA, aunque la atribución etiológica de la IC a HTA se refleja en un número mucho menor de casos. La estancia media hospitalaria en Galicia (10-14 días) es superponible a la otros registros multicéntricos hospitalarios (SEMI-IC: 10,2 días)¹⁷ y del SNS [Encuesta de morbilidad hospitalaria (EMH-2005): 9,5 días]¹³. En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria osciló en Galicia ente el 6,8-10,2%, también en los rangos comunicados por Registros españoles (SEMI-IC: 6,1%)¹⁸ o del SNS (EMH-2005: 88926 altas, mortalidad: 10,8%)¹³.

Como conclusiones, pues, se puede decir que aproximadamente 2 de cada 3 pacientes con IC en Galicia son >75 años, aunque los pacientes ingresados en Cardiología tienden a ser más jóvenes y en mayor proporción varones. En una mayoría de pacientes la HTA se recoge como antecedente y/o causa etiológica. Los días de estancia oscilaron entre 10-14 días y se observó una moderada mortalidad hospitalaria (entre el 7-10%).

Bibliografía

- Xunta de Galicia. Plan de Saúde de Galicia 2006/2010. Consellería de Sanidade. Dirección General de Aseguramento e Planificación sanitaria, CD-ROM, 2006.
- Montes Santiago J, Rey García G, Mediero Domínguez A. Costes directos de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca crónica de origen hipertensivo en Galicia. *Revista Galega Actualidade Sanitaria* 2001;1(3):170-73.
- Montes-Santiago J, Rey García G, Mediero Domínguez A. Economic burden of heart failure in Galicia (Northwest of Spain): The GALICEP-costes study. *European Federation of Internal Medicine, 6th Congress. Lisbon 2007(May 23-26); Abstract book: P-49-07.*
- Ramos Polledo V, Pita Fernández S, de la Iglesia Martínez F, Pellicer Vázquez C, Nicolás Miguel R, Diz-Lois Martínez F, et al. Etiología, características clínicas, causa desencadenante, tipo de disfunción ventricular, estancia media y mortalidad de 305 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. *An Med Interna (Madrid)* 2000;17:19-24.
- Montes Santiago J, Rey García G, Mediero Domínguez A, González Vázquez L, Pérez Fernández E, del Campo Pérez V, Pérez Álvarez R. Variaciones estacionales en la hospitalización y mortalidad por insuficiencia cardiaca crónica en Vigo. *An Med Interna (Madrid)* 2001;18:578-81.
- De Toro Santos M, López Castro J, Pérez de Juan Romero M, Gayoso Diz P, González Juanatey JR: Estudio epidemiológico de la insuficiencia cardiaca según género y grupo etario en la provincia de Ourense (Cohorte de la comunidad gallega). *Arch Medicina (online)* 2005; 1(4): 1-13. Disponible en: <http://archivosdemedicina.com>, [consultado, 12-01-2008].
- Cinza Sanjurjo S, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Nieto Pol E, Torre Carballeda JA. Análisis transversal de la insuficiencia cardiaca en pacientes de un servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de área mixta (rural y urbana). Parte I: análisis epidemiológico. *An Med Interna (Madrid)*. 2007;24:267-72.
- Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A. Diferencias geográficas locales en las altas por insuficiencia cardiaca en ancianos en un área de Galicia. Comparación con la hospitalización convencional. *Rev Clin Esp*. 2006;206 (Supl. 3):152.
- García Castelo A, Muñiz García J, Sesma Sánchez P, Castro Beiras A. Utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:49-56.
- Varela-Román A, Grigorian-Shamagian L, Barge E, Bassante P, De la Peña MG, González-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction: long term prognosis. *Heart*. 2005;91:489-94.
- Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, Del Álamo Alonso A et al. Estudio gallego de insuficiencia cardiaca en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:373-83.
- Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A. El proyecto GALICEP: Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en el anciano en Galicia. Variaciones geográficas provinciales. *Rev Clin Esp* 2006;206 (Supl. 3):160.
- Instituto Nacional de Estadística. Cifras oficiales de población. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>. Principales causas de muerte por comunidades autónomas de residencia (2004). Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, 2004 y 2005. Disponible en: <http://www.ine.es/axi/tabla.do?path=/t15/p414/a2005/10&file=01001.px&type=pcaxis>. [Consultados, 15-01-2008].
- Remme WJ, Swedberg K. Task Force for de Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.
- Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardiaca en los servicios de medicina interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)*. 2002;118: 605-10.
- Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A Aguilar JC et al. The EuroHeart Failure Survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
- Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, González-Juanatey JR, Van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26:1653-9.
- Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:571-8.
- Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail*. 2006;12:100-7.
- Anguita Sánchez M, Investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159-69.
- Duaso E, Díez-Caballero M, Formiga F. Abordaje de la insuficiencia cardiaca en ancianos: una visión desde la atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:290-1.
- Barrios Alonso V, Peña Pérez G, González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, et al. Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en las consultas de atención primaria y de cardiología en España. *Rev Clin Esp*. 2003;203:334-42.
- Rodríguez Roca GC, Barrios Alonso V, Aznar Costa J, Llisterri Caro JL, Alonso Moreno FJ, Escobar Cervantes C et al., en representación de SEMERGEN, de la Sección de Cardiología Clínica y Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología y de los investigadores del estudio CARDIOPRES. Características clínicas de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca crónica asistidos en Atención Primaria. Estudio CARDIOPRES. *Rev Clin Esp*. 2007;207:337-40.

La Medicina y los Cuidados Paliativos

Francisco Javier Barón Duarte

*Oncólogo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Coordinador del Plan Galego de Cuidados Paliativos*

La puesta en marcha de programas de Cuidados paliativos en los planes de Salud es un indicador de la calidad de la atención e interés del sistema sanitario por el bienestar de sus ciudadanos.

En Galicia este interés puede evidenciarse mediante la puesta en Marcha del *Plan Galego de Coidados Paliativos* que es el marco para el desarrollo homogéneo y equitativo de los Cuidados Paliativos.

Este Plan presentado el 25 de abril del año 2006 supone no solamente un esfuerzo presupuestario para crear dispositivos de Cuidados Paliativos sino también un esfuerzo organizativo par mejorar la formación general en cuidados paliativos y la coordinación entre todos los medios y dispositivos del sistema sanitario.

Como se afirma en el documento “Bases para el desarrollo del Plan Nacional de Cuidados Paliativos “Todos los pacientes susceptibles de recibir cuidados paliativos están bajo la responsabilidad de la atención del conjunto de la red convencional de atención sanitaria; en situaciones de complejidad se requerirá la intervención de servicios específicos”.

(Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Cuidados Paliativos. Bases para su desarrollo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.)

En la introducción del Plan Gallego de Cuidados Paliativos se afirma que “Implantar unidades o equipos de cuidados paliativos requiere combinar dos tipos de estrategias.

En primer lugar, la formación básica en cuidados paliativos para todos los profesionales sanitarios y, en segundo lugar, el desarrollo de programas específicos de cuidados paliativos con profesionales capacitados y con la posibilidad de intervención en todos los niveles asistenciales para mejorar notablemente la satisfacción de pacientes y familiares. Su implantación debe ser priorizada y planificada por la Administración sanitaria no solamente para mejorar la calidad de la atención para pacientes con patología progresiva y avanzada con pronóstico de vida limitado, sino también para mejorar la eficiencia global y el uso apropiado de lo recursos en el sistema público, en la busca de la equidad, garantizando que el acceso a estos cuidados sea semejante, sin distinción de territorio, recursos económicos o información.”*(Plan Galego de Coidados Paliativos pag.9. 2006)*

Estudios desarrollados en países occidentales estiman que un 37,5% de los pacientes con necesidad de cuidados paliativos sufren situaciones intermedias o complejas que pueden requerir la intervención de un equipo específico de cuidados paliativos. El 60 % restante tienen necesidades básicas de C. Paliativos atendidas por los dispositivos convencionales de la red sanitaria.

Así pues el Plan Galego de Coidados Paliativos se desarrolla simultáneamente en dos líneas estratégicas con la creación de dispositivos específicos de Cuidados Paliativos y con la mejor formación de profesionales y participación en acciones paliativas de todo el sistema sanitario.

En relación con la primera línea en el momento actual disponemos de 7 Unidades de Cuidados Paliativos en los 7 grandes Hospitales y de 3 Equipos de Soporte de Cuidados Paliativos en los Hospitales de la Costa, Monforte y Barco de Valdeorras. En los próximos meses se espera crear los Equipos de Soporte de Cuidados Paliativos en otros 4 Hospitales de modo que dispondremos de 14 dispositivos específicos de cuidados paliativos distribuidos equitativamente en nuestra a geografía. Las referencias internacionales sobre recursos de Cuidados Paliativos son 1 Equipo soporte accesible / sector (100.000-200.000) y 80-100 camas / millón: agudos, media, larga estancia.

Todavía no se han obtenido estas cifras y el reto de obtenerlas deberá guiar las actuaciones del Plan en el futuro.

En el ámbito de la segunda línea estratégica en el año 2007 más de 500 profesionales desarrollaron acciones formativas de Cuidados Paliativos, se constituyeron por primera vez en la Historia de la sanidad gallega 6 Comisiones Técnicas Sanitarias de Cuidados paliativos con profesionales de Atención Primaria y Hospitales y se nombraron 40 profesionales de Atención primaria como referentes de cuidados paliativos en sus Equipos de Atención primaria. Las Unidades de Hospitalización Domiciliaria trabajan de modo decisivo en el apoyo a la complejidad en la atención domiciliaria de los pacientes con enfermedades avanzadas, progresivas y complejas.

La visión moderna dos cuidados paliativos no se limita a atender a pacientes terminales sino que se extiende a todos los que presentan un pronóstico de vida mas o menos limitado por padecer enfermedades avanzadas, progresivas y complejas.

Como define a Asociación Internacional de Hospices y Cuidados Paliativos “Los C.P. deben iniciarse cuando el paciente inicia una enfermedad sintomática, activa, progresiva e incurable. Nunca debe esperarse para a su aplicación a que los tratamientos específicos de la enfermedad estén agotados. Los cuidados paliativos son tratamientos activos y complementarios del tratamiento específico de la enfermedad de base. Deben integrarse “sin costura” con otros aspectos de los cuidados en la aproximación holística que atiende todos los aspectos do **sufrimiento** del paciente, aspecto que con frecuencia falta en la medicina orientada a la enfermedad”. (*IAHPC Manual of Palliative Care. 2nd Edition 2004*)

Esta definición de cuidados paliativos se sustenta en el modelo biopsicosocial de atención sanitaria. El modelo biopsicosocial es a la vez una filosofía de los cuidados clínicos y una práctica clínica de los mismos.

Filosóficamente es una forma de entender como el **sufrimiento** y la enfermedad se afectan por múltiples niveles de organización, desde el social al molecular.

A nivel práctico es una forma de entender la experiencia subjetiva del paciente como una contribución esencial al adecuado diagnóstico, resultados de salud y cuidados de la persona.

(Francesc Borrell-Carrió, Anthony L. Suchman ,Ronald M. Epstein. TheBiopsychosocial Model 25 Years Later: Principles, Practice, and Scientific Inquiry. *Ann Fam Med* 2004; 2:576-582.)

Los principios de los Cuidados Paliativos tienen mucho en común con los de la Medicina Interna y las especialidades Médicas.

Así y ante los cambios producidos en el sistema asistencial, se plantea al médico el difícil problema de no dejar que se pierda el aspecto *humano* de la atención clínica. En Estados Unidos, la American Board of Internal Medicine, de acuerdo con el American College of Physicians-American Society of Internal Medicine y la Federación Europea de Medicina Interna, ha publicado su *Charter on Medical Professionalism*, que destaca los tres principios básicos en el compromiso del facultativo con la sociedad: 1) la prioridad del bienestar de la persona; 2) la autonomía del paciente, y 3) aspectos de justicia social. Las virtudes humanísticas del médico deben incluir integridad, respeto y compasividad.

Los Cuidados Paliativos recuperan la filosofía original de la Medicina y promueven una organización sanitaria centrada en el paciente. Es responsabilidad de todos los profesionales sanitarios apoyar su desarrollo y participar en su aplicación.



PARAPRES[®] 32

CANDESARTÁN

Para vivir más y mejor

Más **potencia**^{1,2}
y **protección**
cardiovascular
en **HTA**³



PARAPRES® 32

CANDESARTÁN

Para vivir más y mejor

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: PARAPRES® 4 mg Comprimidos; PARAPRES® 8 mg Comprimidos; PARAPRES® 16 mg Comprimidos; PARAPRES® 32 mg Comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg de candesartán cilexetilo. Lista de excipientes, ver 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Parapres 4 mg Comprimidos: comprimidos ranurados de color blanco. Parapres 8 mg Comprimidos: comprimidos ranurados de color rosa pálido con dos caras convexas, una marcada con 32 y la otra con una ranura. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Hipertensión esencial. **Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%) como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA o cuando los inhibidores de la ECA no se toleran** (ver apartado Propiedades farmacodinámicas - ficha técnica extendida -). **4.2. Posología y forma de administración Posología para hipertensión.** La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día. Si tras 4 semanas de tratamiento con 16 mg una vez al día, la tensión arterial no está suficientemente controlada, la dosis puede aumentarse de nuevo hasta un máximo de 32 mg una vez al día (ver apartado 5.1. Propiedades farmacodinámicas). Si con esta dosis no se consigue controlar la tensión arterial, deben considerarse tratamientos alternativos. El tratamiento deberá ajustarse en función de la respuesta de la tensión arterial. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza dentro de las 4 semanas en que se ha iniciado el tratamiento. **Uso en ancianos:** No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes ancianos. **Uso en pacientes con reducción del volumen intravascular:** Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver también apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Uso en pacientes con función hepática alterada:** En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 2 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Tratamiento concomitante:** Se ha demostrado que la adición de un diurético tipo tiazida como la hidroclorotiazida ejerce un efecto antihipertensivo aditivo con Parapres. **Uso en pacientes de raza negra:** El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de Parapres y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial (ver apartado 5.1. Propiedades farmacodinámicas). **Posología para insuficiencia cardíaca:** La dosis inicial habitualmente recomendada de Parapres es 4 mg una vez al día. La titulación hasta la dosis máxima de 32 mg una vez al día o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Poblaciones especiales de pacientes:** No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes ancianos o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia leve a moderada. **Tratamiento concomitante:** Parapres suele administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de dichos medicamentos (ver también apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo) y 5.1. Propiedades farmacodinámicas. **Administración:** Parapres se tomará una vez al día con o sin comida. **Uso en niños y adolescentes:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Parapres en niños y adolescentes (menores de 18 años). **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a candesartán cilexetilo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia (ver apartado 4.6. Embarazo y lactancia). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Insuficiencia renal:** Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con Parapres. Cuando Parapres sea administrado a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio sérico y de creatinina. Se dispone de una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Creatinina $<$ 15 ml/min). En estos pacientes, Parapres debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de Parapres se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica $>$ 265 μ mol/l ($>$ 3 mg/dl). Tratamiento concomitante de la insuficiencia cardíaca con inhibidores de la ECA Cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA, el riesgo de que se produzcan reacciones adversas, especialmente alteración de la función renal e hipotensión, puede aumentar (ver apartado 4.8. Reacciones adversas). Los pacientes que estén recibiendo dicho tratamiento deberán ser monitorizados regular y cuidadosamente. Hemodilísis Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de Parapres mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodilísis. **Estenosis de la arteria renal:** Otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, por ejemplo los medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con stenosis de la arteria renal bilateral o unilateral en casos de riñón único. Cabe esperar un efecto similar con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **Trasplantes renales:** No se dispone de experiencia en la administración de Parapres a pacientes sometidos a trasplante renal reciente. **Hipertensión:** En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con Parapres. Como se ha descrito para otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, esto también puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular (por ejemplo, en aquellos pacientes que reciben altas dosis de diuréticos). Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia. **Anestesia y cirugía:** En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores. **Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrofica obstructiva):** Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con stenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrofica obstructiva. **Hiperaldosteronismo primario:** Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de Parapres. **Hiperpotasemia:** En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Parapres puede producirse hipotensión. Durante el tratamiento con Parapres en pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda el control periódico de potasio sérico, especialmente cuando se administra de forma concomitante con inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio como la espirolonactona. **General:** En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo stenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con antagonistas de receptores de la angiotensina II. Al igual que con otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Los pacientes con problemas hereditarios raros como intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han identificado interacciones farmacológicas de significación clínica. Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (etinilradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipino y enalapril. Candesartán es eliminado solamente en baja proporción por el metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no muestran que exista un efecto sobre el CYP2C9 ni CYP3A4, aunque todavía se desconoce el efecto sobre los restantes isoenzimas del citocromo P450. La administración de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas, que puedan ser prescritos como antihipertensivos o para otras indicaciones, puede aumentar el efecto antihipertensivo de candesartán. En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio, los sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico. Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con antagonistas de receptores de la angiotensina II, recomendándose un cuidadoso control de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. Cuando se administran de forma concomitante fármacos antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico ($>$ 3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo. Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica. La biodisponibilidad de candesartán no se afecta con la comida. **4.6. Embarazo y lactancia: Uso durante el embarazo:** Se dispone de información muy limitada acerca del uso de Parapres en mujeres embarazadas. Estos datos son insuficientes para permitir establecer conclusiones sobre el riesgo potencial para el feto cuando se emplea durante el primer trimestre. En seres humanos, la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se inicia durante el segundo trimestre. Por lo tanto, el riesgo para el feto se ve incrementado si se administra Parapres durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños fetales y neonatales (hipotensión, insuficiencia renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, retraso en el crecimiento intrauterino) y muerte cuando se administran durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se han descrito también casos de hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contracturas de las extremidades. En estudios en animales realizados con candesartán cilexetilo se han observado lesiones renales durante la última fase de desarrollo fetal y en neonatos. Este efecto se cree debido a la acción farmacológica sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. De acuerdo a lo expuesto anteriormente, Parapres no deberá administrarse durante el embarazo. En el caso de que la paciente quede embarazada durante el tratamiento con Parapres, éste deberá interrumpirse (ver apartado 4.3. Contraindicaciones). **Uso en lactancia:** No se conoce si el candesartán pasa a la leche materna en humanos. Sin embargo, el candesartán se excreta en la leche en ratas en periodo de lactación. Debido al potencial de efectos adversos en el lactante, Parapres no deberá administrarse durante la lactancia materna (ver apartado 4.3. Contraindicaciones). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** El efecto de candesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no ha sido estudiado, pero en base a sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que candesartán afecte esta capacidad. Al conducir vehículos o utilizar maquinaria, deberá tenerse presente que durante el tratamiento puede producirse desvanecimiento o cansancio. **4.8. Reacciones adversas Tratamiento de la hipertensión:** Los acontecimientos adversos ocurridos durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorios y comparables a los ocurridos durante el tratamiento con placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos durante el tratamiento debidos a acontecimientos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%). En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos, se observaron las siguientes reacciones adversas frecuentes (\geq 1/100) con candesartán cilexetilo en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo de al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo: Trastornos del sistema nervioso: Mareo/vértigo, cefalea. Infecciones e infestaciones: Infección respiratoria. Resultados analíticos: En general, no se ha observado que Parapres produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Se han observado aumentos de creatinina, urea o potasio y descensos de sodio. Algunos acontecimientos adversos como incrementos en S-ALAT (S-GPT), se han notificado de forma ligeramente más frecuente con Parapres que con placebo (1,3% frente a 0,5%). Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando Parapres. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina. **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca:** El perfil de acontecimientos adversos de Parapres en pacientes con insuficiencia cardíaca es consistente con la farmacología del fármaco y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó Parapres en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas frecuentemente observadas (\geq 1/100, $<$ 1/10) fueron: Trastornos vasculares: Hipotensión. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperpotasemia. Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal. Resultados analíticos: Aumento de la concentración de creatinina, urea y potasio. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina sérica y potasio (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Post-comercialización:** Durante su comercialización, se han notificado muy raramente ($<$ 1/10.000) las siguientes reacciones adversas: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperpotasemia, hiponatremia. Trastornos del sistema nervioso: Mareo, cefalea. Trastornos gastrointestinales: Náuseas. Trastornos hepato biliares: Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito. Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: Dolor de espalda, artralgia, migraña. Trastornos renales y urinarios: Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles. (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo) **4.9. Sobredosis: Síntomas:** Considerando su actividad farmacológica, la manifestación más probable es hipotensión sintomática y mareo. En informes de casos individuales de sobredosis de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo, la recuperación del paciente no resultó problemática. **Tratamiento:** Si se produce una hipotensión sintomática, deberá instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente se colocará en posición supina con las piernas elevadas. Si todo esto no fuera suficiente, deberá aumentarse el volumen plasmático mediante la infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Si las medidas antes mencionadas no resultan tampoco suficientes, pueden administrarse medicamentos simpaticomiméticos. Candesartán no se elimina por hemodilísis. **5. Datos farmacológicos: 5.1. Lista de excipientes:** Carmelosa de calcio, Hidroxipropilcelulosa. Óxido de hierro rojo E172 (solamente los comprimidos de 8, 16 y 32 mg). Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. Almidón de maíz. Macrogol 5. **5.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **5.3. Periodo de validez:** 3 años. **5.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar por encima de los 30°C. **5.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** PARAPRES 4 mg Comprimidos: Envase calendario. Cada envase contiene 14 comprimidos en blister de polipropileno (PP) termofomado recubierto con una lámina de aluminio. PARAPRES 8 mg Comprimidos: Envase calendario. Cada envase contiene 28 comprimidos en blister de polipropileno (PP) termofomado recubierto con una lámina de aluminio. PARAPRES 16 mg Comprimidos: Envase calendario. Cada envase contiene 28 comprimidos en blister de polipropileno (PP) termofomado recubierto con una lámina de aluminio. PARAPRES 32 mg Comprimidos: Envase calendario. Cada envase contiene 28 comprimidos en blister de polipropileno (PP) termofomado recubierto con una lámina de aluminio. Envase clínico de 300 comprimidos. **5.6. Instrucciones de uso y manipulación:** No existen requerimientos especiales. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 - Barcelona **7. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** PARAPRES 4 mg Comprimidos: 62.006. PARAPRES 8 mg Comprimidos: 62.007. PARAPRES 16 mg Comprimidos: 62.008. PARAPRES 32 mg Comprimidos: 66.729. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** PARAPRES 4 mg Comprimidos: Julio de 1998/Abril de 2002. PARAPRES 8 mg Comprimidos: Julio de 1998/Abril de 2002. PARAPRES 16 mg Comprimidos: Julio de 1998/Abril de 2002. PARAPRES 32 mg Comprimidos: Abril de 2005. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre de 2007. Mod. F.T03.1 (01/02/06). **10. FECHA DE LA ELABORACIÓN DEL MATERIAL:** Junio de 2008 (11). **PRESENTACIONES Y PVP:** PARAPRES 4 mg Comprimidos, envase con 14 comprimidos de 4 mg, 10,01€ (I.V.A.). PARAPRES 8 mg Comprimidos, envase con 28 comprimidos de 8 mg, 23,78€ (I.V.A.). PARAPRES 16 mg Comprimidos, envase con 28 comprimidos de 16 mg, 25,99€ (I.V.A.). PARAPRES 32 mg Comprimidos, envase con 28 comprimidos de 32 mg, 34,95€ (I.V.A.). Con receta médica. Financiado por el SNS con aportación reducida.

BIBLIOGRAFÍA: 1. Elmfeldt D et al. The relationship between dose and antihypertensive effect of four AT1 receptor blockers. Differences in potency and efficacy. Blood Pressure 2002; 11:293-301. 2. Bakris G and the CLAIM study investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. J Clin Hypertens 2001; 3: 16-21. 3. Trenkwalder P. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - recent analyses. Journal of Hypertension 2006, 24 (suppl 1), S107-14.



Licenciado por TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

Los estudios CHARM y SCOPE han sido esponsorizados y conducidos por Astra Zeneca.

Tratamiento de rescate de la infección por *Helicobacter Pylori*

María del Carmen Arias Núñez.

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral – Calde (Lugo).

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, fracaso terapéutico y rescate.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori* treatment failure AND rescue

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) es la principal causa de gastritis, enfermedad ulcerosa gastroduodenal y cáncer gástrico¹. También se ha asociado con algunas enfermedades sistémicas como la trombocitopenia autoinmune, la anemia ferropénica y la urticaria crónica aunque su patogenia no es bien conocida².

Durante los últimos años, las recomendaciones respecto al tratamiento de *H. pylori* no han experimentado grandes modificaciones, empleándose regímenes terapéuticos que proporcionen tasas de erradicación superiores al 80%³. Los mayores avances se han centrado en la utilización de nuevos fármacos que han mostrado excelentes resultados en estudios preliminares y que permiten una aproximación más flexible al tratamiento de los pacientes que han presentado dos o más fracasos terapéuticos.

Tratamientos erradicadores de primera elección en España

La combinación más ampliamente utilizada en nuestro país consta de un inhibidor de la bomba de protones (IBP, dosis habitual /12h), Amoxicilina 1g /12h y Claritromicina 500mg /12h.³ La tasa de erradicación con esta pauta es del 85% en pacientes con cepas susceptibles a la claritromicina y del 20% en aquellos con cepas resistentes. En España la tasa de resistencia primaria a claritromicina se ha mantenido estable durante los últimos años, con cifras inferiores al 10%, por lo que la eficacia de la pauta descrita debería mantenerse en torno al 80%⁴.

La combinación de ranitidina-citrato de bismuto (RCB) junto con dos antibióticos puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección. RCB 400mg/12h + Amoxicilina 1g/12h + claritromicina 500mg/12h³.

La tasa media de erradicación de *H. pylori* al asociar RCB con claritromicina y amoxicilina es del 82%, mientras que la tasa correspondiente a la combinación de este fármaco con claritromicina y nitroimidazol es del 86%.

Existen varios estudios aleatorizados que comparan IBP con RCB junto con claritromicina y amoxicilina, y se concluye que ambas alternativas son equivalentes. Sin embargo, cuando los antibióticos empleados son claritromicina y nitroimidazol, demuestran con la RCB es superior a los IBP⁵.

En caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina deberá sustituirse por metronidazol (500mg/12h). En este caso, probablemente se deba emplear RCB en lugar de un IBP³.

Papel de los ibp en las pautas de erradicación

Todos los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son equivalentes cuando se utilizan con dos antibióticos para erradicar la infección por *H. pylori*⁶.

El tratamiento previo con un IBP no disminuye la eficacia posterior de las terapias triples con este antisecreto⁷.

Para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP durante una semana. No obstante, parece prudente que una úlcera duodenal complicada (ej. hemorragia digestiva) se administren antisecretores hasta confirmar la erradicación de *H. pylori*⁸.

La escasa evidencia disponible sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se debe prolongar el tratamiento antisecreto⁷ (entre cuatro y ocho semanas más) en las úlceras gástricas grandes (mayores de 1 cm.); en las de pequeño tamaño es suficiente el tratamiento erradicador⁹.

Duración del tratamiento erradicador

En Europa hay una tendencia a recomendar tratamientos de una semana de duración, mientras en que EEUU la duración suele ser algo mayor, entre diez y catorce días.

Existe un estudio multicéntrico nacional en el que se ha comparado, con un diseño aleatorizado, siete frente a diez días de tratamiento erradicador con un IBP (rabeprazol), claritromicina y amoxicilina. En los pacientes con úlcera, las diferencias obtenidas con ambas pautas fueron mínimas, mientras que en los pacientes con dispepsia funcional se demostró una evidente superioridad de la pauta más larga¹⁰.

El siguiente paso consiste en evaluar si el incremento en la eficacia terapéutica que se consigue con la prolongación del

tratamiento compensa el incremento de costes que supone. En nuestro medio, las pautas largas (diez días) han demostrado ser más coste-efectivas en pacientes con dispepsia funcional¹¹.

Tratamiento de rescate tras un primer intento erradicador

El fracaso del tratamiento erradicador depende de varios factores: la resistencia bacteriana frente a alguno de los antibióticos empleados, el cumplimiento terapéutico (en duración y en dosis), las propiedades farmacológicas de los antibióticos, las características de las lesiones digestivas y la diferente patogenicidad de las cepas de *H. pylori*¹².

Cuando ha fracasado el tratamiento de primera elección, se recomienda como terapia de rescate la siguiente pauta durante siete días: IBP (dosis habitual)/12h + Subcitrate de Bismuto (SB) 120mg/6h + Tetraciclina 500mg/6h + Metro-nidazol 500mg/8h⁶.

Esta pauta alcanza una eficacia erradicadora media del 78%¹³.

La cuádruple terapia comporta una mayor incidencia de efectos secundarios, mayores dificultades para el cumplimiento, aumenta las posibilidades de desarrollar resistencias al emplear dos antibióticos y no siempre existe facilidad para disponer de subcitrate de bismuto¹⁴.

La sustitución del IBP y del compuesto de bismuto de la cuádruple terapia por RCB se asocia con resultados prometedores¹⁵.

Fracaso de dos tratamientos erradicadores

Una primera posibilidad ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es realizar cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada, aunque su utilidad no ha sido suficientemente confirmada en la práctica clínica.

Por otra parte, existen una serie de argumentos para no realizar cultivo antes de indicar un tercer tratamiento erradicador¹⁶:

- Realizar el cultivo implica someter al paciente a una endoscopia digestiva alta, lo que aumenta los costes.
- El cultivo no está disponible en todos los hospitales.
- La sensibilidad del cultivo bacteriano no es del 100% y, por tanto, la susceptibilidad antibiótica no podrá conocerse en todos los casos.
- Sólo es posible valorar la sensibilidad sobre unos pocos antibióticos.
- Aún conociendo la sensibilidad bacteriana, no se alcanza una eficacia erradicadora del 100%.

La actitud en estos casos parece clara: No reutilizar ninguno de los antibióticos frente a los que probablemente *H. pylori* haya desarrollado resistencia⁶.

Hoy en día existen varias ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS en estos casos:

LEVOFLOXACINO

El levofloxacino es una fluoroquinolona con amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Posee in vitro una elevada actividad frente a *H. pylori* y las resistencias primarias frente a este antibiótico son muy reducidas, en torno al 2%¹⁷.

La combinación de un IBP, amoxicilina y levofloxacino (250mg/12h) como primer tratamiento ha alcanzado unas tasas de erradicación de aproximadamente el 90%.

Sin embargo, se ha demostrado que la resistencia a quinolonas se adquieren fácilmente, y en países con elevado consumo de estos fármacos, las tasas de resistencias se han incrementado y son ya relativamente altas, de ahí su limitación como terapia de primera línea¹⁴,

Se ha evaluado también esta misma pauta durante 7-10 días en pacientes en los que previamente ha fracasado una terapia clásica, también con resultados esperanzadores, al describir tasas de erradicación que han oscilado entre el 63 y el 94%¹⁸.

Un estudio reciente ha demostrado que la pauta de levofloxacino, amoxicilina y un IBP es más eficaz y mejor tolerada que la terapia cuádruple como alternativa de rescate tras el fracaso del tratamiento estándar¹⁹.

Cuando fracasan dos intentos erradicadores, las combinaciones basadas en levofloxacino podrían representar una alternativa. Así, en un estudio que evalúa la eficacia de una combinación de levofloxacino, amoxicilina y un IBP durante diez días en pacientes en los que habían fracasado al menos dos tratamientos previos, se alcanza una tasa de erradicación del 83%. En España, la erradicación se cifra entre el 62 y el 75% en pacientes refractarios^{20,21}.

El levofloxacino es un fármaco bien tolerado, y la mayoría de efectos adversos relacionados con su empleo son leves, transitorios y generalmente afectan al tracto gastrointestinal (nauseas, gusto metálico, dolor abdominal...). La incidencia de efectos secundarios en pautas con levofloxacino fue del 18% (3% severos)²².

RIFABUTINA

La rifabutina es un antibiótico de reserva que se utiliza habitualmente para infecciones por micobacterias atípicas en pacientes inmunodeprimidos.

H. pylori ha demostrado ser muy susceptible in vitro a este antibiótico y no se ha aislado cepas resistentes a pesar de terapias erradicadoras previas¹⁷.

La experiencia con rifabutina en España va incrementándose progresivamente; así, en un estudio de 48 pacientes en los que tras el fracaso de dos líneas terapéuticas clásicas, se empleó un tercer tratamiento con IBP, amoxicilina y rifabutina (150mg/12h).

Fundación Pedro Barrié de la Maza



PROGRAMA DIANA FUNDACIÓN BARRIÉ - USC

MEDICINA PERSONALIZADA

Programa de investigación en farmacogenética, liderado y desarrollado desde Galicia, y financiado íntegramente por la Fundación Pedro Barrié de la Maza con 1.300.000 euros

Desarrollo de la medicina personalizada en cuatro áreas de investigación:

- cáncer
- enfermedades neurológicas
- enfermedades psiquiátricas
- enfermedades cardiovasculares

Equipo interdisciplinar de más de 100 investigadores, facultativos, técnicos y becarios, dirigido por el Dr. Ángel Carracedo



AL SERVICIO DE GALICIA PARA EL MUNDO



Spectracef[®]

cefditoren (pivoxilo)

En pacientes con **exacerbación de la EPOC o NAC**¹

Spectracef[®] consigue **altas tasas de erradicación bacteriológica** de los principales patógenos implicados en estas infecciones del tracto respiratorio inferior²

Spectracef[®] presenta **buen perfil de tolerabilidad**^{3,4}

Spectracef[®] es una apropiada terapia secuencial^{5,6}

2 tomas **día**¹

RECOMENDADO POR:

SEPAR-ALAT⁷

Guía SANFORD⁸



www.centrodeinformación-gsk.com

902 202 700
es-ci@gsk.com



GlaxoSmithKline

La tasa de erradicación era superior al 65%. Se describió la aparición de mielotoxicidad (neutropenia y/o trombopenia) en el 10% de los pacientes, que se resolvieron espontáneamente tras finalizar el tratamiento²³.

Entre los inconvenientes de esta terapia destacar su elevado coste, la posibilidad de mielotoxicidad y el riesgo de desarrollar resistencias.

Actualmente la triple terapia con levofloxacin durante diez días es más efectiva que el mismo tratamiento con rifabutin²⁴.

FURAZOLIDONA

La furazolidona es un antibiótico activo frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas, así como frente a diversos protozoos.

Ha demostrado tener, en monoterapia, una elevada actividad antimicrobiana frente a *H. pylori* y la mayoría de los tratamientos de primera línea que han incluido furazolidona han obtenido cifras de erradicación superiores al 80%. El riesgo de desarrollar resistencias es muy bajo y no tiene resistencias cruzadas con el metronidazol¹⁷.

Inicialmente se demostró que una combinación cuádruple con furazolidona (200mg/12h), bismuto, tetraciclina y un IBP era considerablemente efectiva como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de un primer intento erradicador¹⁷.

Estudios más recientes han evaluado esta cuádruple terapia como tratamiento de tercera línea, logrando la erradicación en el 90% de los casos (n=18)²⁵.

Conclusiones

Tras más de 20 años de experiencia en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, no se ha encontrado ninguna pauta que asegure una tasa de curación del 100%.

El tratamiento debe plantearse por tanto como una "estrategia terapéutica" que combine una pauta de primera línea con un tratamiento de rescate efectivo que no incluya ninguno de los antibióticos frente a los que probablemente *H. pylori* haya desarrollado resistencias. Así, si se emplean como tratamiento de primera línea pautas con claritromicina, se pueden emplear pautas de segunda línea con metronidazol y, en caso de necesitarse una tercera línea, pautas con levofloxacin. Se tiende a considerar que los tratamientos con levofloxacin constituyen una opción de segunda línea como alternativa a la cuádruple terapia dada su seguridad y la simplificación que suponen en el tratamiento; en estos casos la cuádruple terapia se reservaría como tercera línea. Los tratamientos con rifabutin y, en menor medida con furazolidona, constituyen alternativas de cuarta línea tras múltiples fracasos erradicadores.

En la literatura, el número de pacientes tratados con dos o más pautas de erradicación consecutivas es todavía escaso. Un estudio reciente realizado en nuestro país que incluye 500 pacientes seguidos en un único centro durante 10 años, muestra tasas de erradicación con tratamientos de rescate

empíricos de segunda, tercera y cuarta líneas del 70, 74 y 76% respectivamente.

La realización de cultivo y antibiograma -incluso tras el fracaso de múltiples tratamientos erradicadores- no parece necesario en la práctica clínica.

Bibliografía

- Suerbaum S, Michetti P. "Helicobacter pylori infection". *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
- Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A. "Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori gastric infection". *Gut* 1999; 45: 9-12.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F. "Tratamiento erradicador de Helicobacter pylori. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso". *Med Clin (Barc)*. 2000; 114:185-95.
- Gisbert JP, Pajares JM. "Resistencia de Helicobacter pylori al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática". *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 111-6.
- Gisbert JP, Calvet X, González L. "Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitors vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in Helicobacter pylori eradication". *Helicobacter*. 2005; 10: 157-71.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F. "Tratamiento erradicador de Helicobacter pylori. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso". *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(8): 301-16.
- Annibale B, Dámbraga G, Luzzi I. "Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients?" *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:790-94.
- Gisbert JP, Pajares JM. "Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer?" *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:795-804.
- Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K. "Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with Helicobacter pylori? A randomized, controlled, prospective study". *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:111-7.
- Calvet X, Ducons J, Bujanda L. "Seven vs. ten-day of rabeprazole triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a multicenter randomized trial". *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(8):1702-3.
- Gene E, Calvet X, Azagra R. "Seven days or ten? Cost-effectiveness study on the duration of H pylori treatment in primary care". *Aten Primaria* 2006; 38(10): 555-62.
- Pajares García JM, Pajares Villarroya R, Gisbert JP. "Helicobacter pylori: resistencia a los antibióticos". *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2007;99(2):63-70
- Calvet X, García N, Gene E. "Modified seven-day, quadruple therapy as a first time Helicobacter pylori treatment". *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1061-65.
- Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M. "Second-line rescue therapy with levofloxacin after H.pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients". *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 71-76.
- Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D. "7-day rescue therapy with bismuth citrate after Helicobacter pylori treatment failure". *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:1249-53.
- Gisbert JP, Pajares JM. "Helicobacter pylori "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. A review" *Helicobacter*. 2005; 10(5):363-72.
- Megraud F, Lamouillat H. "Review article: the treatment of refractory Helicobacter pylori infection". *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:1333-43.
- Gisbert JP, Pajares JM. "Helicobacter pylori therapy: first line options and rescue regimen" *Dig Dis*. 2001; 19: 134-43.
- Nista EC, Candelli M, Cremonini F. "Levofloxacin-based triple therapy vs quadruple therapy in second-line Helicobacter pylori treatment: a randomized trial" *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18:627-33.
- Gisbert JP, Bermejo F, Ducons J. "Tratamiento de rescate con levofloxacin tras múltiples fracasos erradicadores de H. pylori". *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28:153.
- Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S. "Empirical rescue therapy after H. pylori treatment failure: a 10 year single-center study of 500 patients". *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 346-354.
- Gisbert JP, Morena F. "Systematic review and meta-analysis: Levofloxacin-based rescue regimen after Helicobacter pylori treatment failure". *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:65-44.
- Gisbert JP, Bujanda L, Calvet X. "Tratamiento de rescate con rifabutin tras múltiples fracasos erradicadores de H. pylori". *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28:154.
- Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S. "Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures". *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1469-1474.
- Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P. "Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori after previous treatment failures". *Helicobacter*. 2002; 7:225-31.



NOMBRE DEL MEDICAMENTO: SPECTRACEF 200 mg comprimidos recubiertos con película. SPECTRACEF 400 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA:** SPECTRACEF 200 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de cefditoren, correspondientes a 245,1 mg de cefditoren pivoxilo. **SPECTRACEF 400 mg comprimidos recubiertos con película:** Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de cefditoren, correspondientes a 490,2 mg de cefditoren pivoxilo. **Excipientes:** Núcleo: Caseinato de sodio, croscarmelosa de sodio, manitol E421, tripolifosfato de sodio, estearato de magnesio. **Cubierta:** Opadry Y-1-7000 (hipromelosa, dióxido de titanio E171, macrogol 400) y cera carnauba. **Tinta de impresión OPA CODE S-1-20986** azul (goma de barniz, laca azul brillante, dióxido de titanio E171, propilenglicol, solución concentrada de amoníaco). **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco de forma elíptica impreso por una cara con el logotipo "TMF" en tinta azul. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** SPECTRACEF está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles (ver apartado 5.1. Propiedades farmacodinámicas): Faringoamigdalitis aguda. Sinusitis maxilar aguda. Exacerbación aguda de bronquitis crónica. Neumonía adquirida en la comunidad, leve a moderada. Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, foliculitis, impétigo y forunculosis. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. **Posología y forma de administración:** La pauta posológica recomendada está en función de la gravedad de la infección y el estado basal del paciente, así como de los microorganismos potencialmente implicados. **Forma de administración:** Los comprimidos deben ingerirse enteros, con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos deben ser administrados con comidas. **Posología: Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):** Faringoamigdalitis aguda: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 10 días. Sinusitis maxilar aguda: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 10 días. Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 5 días. Neumonía adquirida en la comunidad: En casos leves: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 14 días. En casos moderados: 400 mg de cefditoren cada 12 horas durante 14 días. Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200 mg cada 12 horas durante 10 días. **Niños menores de 12 años:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de SPECTRACEF en pacientes menores de 12 años. **Ancianos:** En pacientes de edad avanzada no se precisan ajustes de dosis excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal. **Insuficiencia renal:** No se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal de carácter leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) la dosis diaria total no debe superar 200 mg de cefditoren cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda una dosis única de 200 mg al día. No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis (ver apartados 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2. Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B) no es necesario modificar la posología. En casos de insuficiencia grave (Child-Pugh C), no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación de dosis (ver apartado 5.2. Propiedades farmacocinéticas). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cefditoren u otra cefalosporina o alguno de los excipientes del comprimido. En pacientes con hipersensibilidad a la caseína, deberá tenerse en cuenta que este medicamento contiene caseinato de sodio. Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico. Al igual que otros fármacos que dan lugar a la formación de pivalato, cefditoren pivoxilo está contraindicado en casos de deficiencia primaria de carnitina. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Antes de instaurar la terapia con cefditoren, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al cefditoren, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta-lactámico. Cefditoren debe administrarse con precaución en pacientes que hayan tenido algún tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico. Se ha detectado diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de cefditoren. Estos efectos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante, o en un breve período de tiempo tras el tratamiento. La administración de cefditoren se ha de suspender si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o diarrea sanguinolenta, instaurando un tratamiento sintomático adecuado. Cefditoren se ha de utilizar con precaución en individuos con historial de molestias gastrointestinales, en particular colitis. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la concentración y duración de la exposición al cefditoren se incrementa (ver sección 5.2.). Por esta razón, la dosis total diaria debe reducirse cuando cefditoren se administra a pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, de moderada a grave, para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones (ver sección 4.2). Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglicosidos o potentes diuréticos (como la furosemida), ya que estas combinaciones pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad. El uso prolongado de cefditoren puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, como *Enterococci* y *Candida spp.* Durante el tratamiento con cefalosporinas puede producirse un descenso en la actividad de la protrombina, por lo que el tiempo de protrombina debería monitorizarse en pacientes de riesgo tales como pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que estén en tratamiento con terapia anticoagulante. La administración de profármacos de pivalato se ha asociado con la disminución en plasma de la concentración de carnitina. Sin embargo, estudios clínicos concluyeron que la disminución de carnitina asociada con la administración de cefditoren pivoxilo no tenía efectos clínicos. SPECTRACEF 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1,14 mmol (aprox. 26,2 mg) de sodio por dosis, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Antiácidos:** La administración simultánea de antiácidos conteniendo hidróxido de magnesio y aluminio y cefditoren pivoxilo junto con comida reduce la C_{max} y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un período de 2 horas entre la administración de antiácidos y cefditoren pivoxilo. **Antagonistas de los receptores H₂:** La administración simultánea de famotidina por vía intravenosa y cefditoren pivoxilo oral, reduce la C_{max} y el AUC de cefditoren en un 27% y un 22% respectivamente. Por tanto no se recomienda el uso concomitante de cefditoren pivoxilo con antagonistas de los receptores H₂. **Probenecid:** La administración simultánea de cefditoren pivoxilo con probenecid reduce la excreción renal de cefditoren, produciendo un aumento del 49% en la C_{max} , del 122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación. **Anticonceptivos orales:** La administración de cefditoren pivoxilo no altera las propiedades farmacocinéticas del anticonceptivo etinil estradiol. Cefditoren pivoxilo puede tomarse simultáneamente con anticonceptivos orales que contengan etinil estradiol. **Medicamentos/Interacciones con pruebas de laboratorio:** Las cefalosporinas pueden inducir resultados falsos positivos en la prueba directa de Coombs, que puede interferir con pruebas cruzadas de compatibilidad sanguínea. Pueden darse resultados falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante métodos de reducción de cobre, pero no con los métodos enzimáticos. Pueden obtenerse resultados falsos negativos con el método del ferrocianuro en la determinación de glucosa en sangre o plasma, por lo que se recomienda utilizar el método de la glucosa oxidada o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre o plasma en pacientes que reciban cefditoren pivoxilo. **Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No se dispone de datos clínicos de cefditoren pivoxilo en mujeres embarazadas. Aunque los estudios en animales no indican que se produzcan efectos embriotóxicos o teratógenos, debido a la ausencia de datos, la administración de SPECTRACEF durante el embarazo no está recomendada. **Lactancia:** No se dispone de datos suficientes que permitan descartar la presencia del fármaco en la leche materna, por lo que no se recomienda la administración de SPECTRACEF durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Cefditoren pivoxilo puede causar mareos y somnolencia (ver sección 4.8), que puede interferir con la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos aproximadamente 6000 pacientes recibieron cefditoren en dosis de 200 mg o 400 mg dos veces al día hasta un máximo de 14 días. Aproximadamente el 24% de los pacientes comunicaron al menos una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes se interrumpió el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes descritas con cefditoren pivoxilo fueron las de tipo gastrointestinal. En la mayoría de los estudios, se observó aparición de diarrea en más del 10% de la totalidad de los pacientes y más frecuente con la dosis de 400 mg que con la de 200 mg. Las reacciones adversas observadas se describen a continuación: **Infecciones e infestaciones. Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)** Infección fúngica. **Sistema orgánico: Trastornos en sangre y sistema linfático** **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000)** Anemia hemolítica, linfadenopatía. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)** Anorexia. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000)** Deshidratación. **Desórdenes psiquiátricos: Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000)** Demencia, despersonalización, debilidad emocional, euforia, alucinaciones, alteraciones del pensamiento, incremento de la libido. **Trastornos del sistema nervioso: Reacciones adversas frecuentes (>1/100, <1/10):** Cefalea. **Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Nerviosismo, mareos, insomnio, somnolencia, trastornos del sueño. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Amnesia, descoordinación, hipertensión, meningitis, temblor. **Trastornos oculares: Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Fotofobia, ambliopía, trastorno ocular, dolor ocular, blefaritis. **Trastornos del oído y del laberinto: Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Tinnitus. **Trastornos cardíacos: Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Fibrilación auricular, fallo cardíaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular. **Trastornos vasculares: Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Hipotensión postural. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Faringitis, rinitis, sinusitis. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Asma. **Trastornos gastrointestinales: Reacciones adversas muy frecuentes (>1/10):** Diarrea. **Reacciones adversas frecuentes (>1/100, <1/10):** Náuseas, dolor abdominal, dispepsia. **Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidiasis oral, eructación, sequedad de boca, dispepsia. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua, diarrea asociada a *Clostridium difficile*. **Trastornos hepatobiliares: Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Alteración de la función hepática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Erupción cutánea, prurito, urticaria. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Acné, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, herpes simple. **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso: Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Mialgia. **Trastornos renales y urinarios: Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Disuria, dolor en la cavidad renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, infección urinaria. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Reacciones adversas frecuentes (>1/100, <1/10):** Candidiasis vaginal. **Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Vaginitis, leucorrea. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Fiebre, astenia, dolor, sudoración. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Olor corporal, escalofríos. **Hallazgos del laboratorio: Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): Leucopenia, trombocitosis, elevación de ALT. **Reacciones adversas raras (>1/10.000, <1/1.000):** Prolongación del tiempo de coagulación, hiperglicemia, hipocalcemia, bilirrubinemia, elevación de AST, elevación de la fosfatasa alcalina, albuminuria, eosinofilia, trombocitopenia, disminución del tiempo de tromboplastina, alteración plaquetaria, elevación de LDH, hipoproteïnemia y elevación de creatinina. Las siguientes reacciones adversas se han observado con otras cefalosporinas por lo que pueden aparecer tras la administración de cefditoren: reacciones de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, reacción de la enfermedad del suero y necrosis epidérmica tóxica, disfunción renal, nefropatía tóxica, colestasis y anemia aplásica. **Sobredosis:** No se han descrito casos de intoxicación con SPECTRACEF. Con antibióticos cefalosporínicos se ha descrito que la sobredosificación puede producir irritación cerebral que da lugar a convulsiones. En caso de sobredosis deberá practicarse el lavado gástrico. El paciente deberá ser sometido a observación estrecha y se le administrará el tratamiento sintomático y de apoyo preciso. Cefditoren pivoxilo puede ser eliminado parcialmente a través de hemodiálisis. **DATOS FARMACÉUTICOS: Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** SPECTRACEF 200 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años. SPECTRACEF 400 mg comprimidos recubiertos con película: 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en su envase original. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Blister alveolar unidosis de Aluminio/PVC y lámina de PVC/aluminio/PA. Cada envase de SPECTRACEF 200 mg contiene 20 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Cada envase de SPECTRACEF 400 mg contiene 10 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Pueden no estar comercializados todos los formatos. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** GLAXOSMITHKLINE, S.A. Severo Ochoa, 2. 28760 – Tres Cantos (España). **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **PRESENTACIONES Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO:** Spectracef 200 mg, comprimidos recubiertos con película: Envase con 20 comprimidos: PVP: 38,47€. PVP IVA: 40,01€. Spectracef 400 mg, comprimidos recubiertos con película: Envase con 10 comprimidos: PVP: 38,47€. PVP IVA: 40,01€. "Para más información consultar la ficha técnica completa del producto". Fecha de última actualización: Febrero 2006.

Licencia de Meiji Seika Kaisha, Ltda.

Bibliografía: 1. Ficha técnica Spectracef (feb 2006). 2. Granizo JJ, Jiménez MJ Barberán J, et al. The efficacy of Cefditoren Pivoxil in the treatment of lower respiratory infections, with a focus on the peripathogen bacteriological response in infections caused by streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae: A pooled analysis of seven clinical trials. Clinical Therapeutics 2006; 17: 2061-2069. 3. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. Clin Ther. 2002 Nov;24(11):1854-70. 4. Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2004; 64:2597-2618. 5. Reyes Calzada S, Martínez Tomas S, Menéndez Villanueva R, et al. Pacientes hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior: ventajas del tratamiento secuencial. Med Clin. 2006; 7:30-35. 6. Hernández-Martin J, Romá E, Salavert M, Doménech L, Poveda JL. Cefditoren pivoxil: A new oral cephalosporin for skin, soft tissue and respiratory tract infections. Res Esp Quimioter. 2006 Sep;19(3):231-46. 7. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2007. www.separ.es (http://www.taiss.com/gepoc/e011.htm). 8. Guía Sanford Guía de terapéutica antimicrobiana 2007. Versión española de la edición 2007. Baquero F, Bouza E, Garau J, García-Rodríguez JA, Gobernado M, Honorato J, Prieto J, Editorial Médica.

Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso

José Francisco García Rodríguez

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Área Sanitaria de Ferrol. Ferrol.

Introducción

El tratamiento estándar para la enfermedad tuberculosa activa es la pauta con isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante los dos meses iniciales, seguido de isoniacida y rifampicina durante 4 meses (1). Si existe la posibilidad de resistencia a los fármacos se debe añadir etambutol o estreptomina durante los dos primeros meses (2-7). La utilización de combinados de fármacos con buena biodisponibilidad puede facilitar el cumplimiento y ayudar a prevenir el desarrollo de resistencias secundarias (8,9). Estas pautas pueden darse de forma diaria o intermitente y alcanzan curaciones superiores al 97% de los casos.

Todos estos fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios (Tabla 1), en ocasiones potencialmente graves, que es necesario conocer antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. La presencia de efectos secundarios conlleva morbilidad, incluso riesgo de mortalidad en la hepatitis tóxica por fármacos (10), incremento de los costes del tratamiento, y puede ser la causa más importante de abandono terapéutico (11,12). Una buena información al paciente sobre su posible presentación y un manejo adecuado de los mismos puede permitir lograr el objetivo, que debe prevalecer siempre, de completar la pauta inicial de tratamiento (13).

En este artículo se realiza una revisión de los diferentes efectos secundarios del tratamiento de la tuberculosis con fármacos de primera línea, de su etiopatogenia y su manejo, en base a los artículos encontrados en una búsqueda en Medline con el término Mesh "Antitubercular agents/

Adverse effects", las referencias citadas en los artículos y la experiencia personal en una consulta monográfica de tuberculosis.

La frecuencia y el tipo de efectos adversos publicados son variables en función de cómo se define su presencia, de la población estudiada y del tipo de estudios (14-19). Se han definido como factores de riesgo para la aparición de efectos secundarios la edad, el ser mujer, la infección por el VIH y tener origen asiático (20). Por otra parte, atribuir la reacción adversa a un fármaco específico se complica por la utilización simultánea de tres o cuatro fármacos que pueden tener los mismos efectos secundarios. En general se acepta en los artículos una asociación temporal entre el tratamiento y la aparición del efecto adverso. Cuando se produce un efecto adverso de cierta gravedad, los autores tratan de definir mejor el fármaco causal, suspenden todos los fármacos y los reintroducen de forma individual hasta que la misma reacción adversa se vuelve a presentar (21). En un estudio retrospectivo de 519 pacientes con tuberculosis pulmonar realizado por Schaberg T et al. (22) en Alemania fue necesario suspender algún fármaco en el 23% de los pacientes por la presencia de efectos secundarios severos, y los más frecuentes fueron la hepatotoxicidad (11%), el exantema (6%) y las artralgias (2%). En otro estudio realizado por Yee et al. en Canada entre 430 pacientes con tuberculosis activa, se indica que la incidencia de efectos secundarios mayores fue de 1,48 por 100 personas-meses de exposición (IC 95%: 1,31-1,61) para pirazinamida, comparado con 0,49 (IC95%: 0,42-0,55) para isoniacida, 0,43 (IC95% 0,37-0,49) para rifampicina y 0,07 (IC95%: 0,04-0,1) para etambutol (23).

Tabla 1
Efectos adversos de los fármacos antituberculosos de primera línea.

Isoniacida	Hepatitis. Neuropatía periférica. Reacción de Hipersensibilidad. Fiebre. Seudolupus. Vértigo. Convulsiones. Psicosis. Ataxia cerebelosa. Neuritis óptica. Anemia. Agranulocitosis, Ginecomastia. Artralgias. Pelagra.
Rifampicina	Hepatitis. Colostasis. Reacción de hipersensibilidad. Intolerancia digestiva. Fiebre. Interacción medicamentosa. Trombopenia. Anemia hemolítica. Necrosis tubular. Nefritis intersticial. Síndrome gripal.
Pirazinamida	Hepatitis. Trastornos gastrointestinales. Artralgia. Hipersensibilidad cutánea. Hiperuricemia. Gota. Fotosensibilidad.
Etambutol	Neuritis retrobulbar. Artralgia. Hiperuricemia. Neuropatía periférica. Reacción de hipersensibilidad. Trombocitopenia.
Estreptomina	Toxicidad auditiva, vestibular y renal. Reacción de hipersensibilidad. Bloqueo neuromuscular. Citopenias.

Los efectos adversos son en ocasiones predecibles por ser dosis dependientes o derivados de las interacciones farmacológicas, y en otras ocasiones su presencia es impredecible.

Efectos adversos dosis dependientes

Son efectos adversos dependientes de las dosis del fármaco algunos casos de hepatotoxicidad por la isoniacida y la pirazinamida, la ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, la neuritis óptica para las dosis de etambutol (24) y la polineuropatía por isoniacida. Por ello, estos efectos adversos pueden ser en parte prevenibles con un ajuste adecuado de las dosis, o evitando de entrada la utilización de etambutol en pacientes con insuficiencia renal, que disminuye la eliminación de este fármaco, o con trastornos visuales que compliquen la valoración de potenciales efectos adversos al mismo (25). La polineuropatía por isoniacida puede ser prevenible con la administración de 10 mg de piridoxina en aquellos casos con riesgo elevado de desarrollarla.

Interacciones medicamentosas

La interacciones medicamentosas son muy frecuentes para la rifampicina (26,27), como las existentes con antidiabéticos orales, dicumarínicos, anticonceptivos, anticomiciales, me-

tadona, corticoides, ciclosporina y algunos antirretrovirales (Tabla 2). En los pacientes que reciben estos tratamientos es necesario un seguimiento clínico frecuente, realizar control de los niveles sanguíneos de los fármacos implicados y ajustar las dosis en función del tipo y grado de interacción (ej. aumentar las dosis de metadona o corticoides). En algunos casos, si no se logra un ajuste adecuado de los tratamientos, puede ser necesario buscar alternativas terapéuticas como administrar insulina o heparina subcutánea durante la duración del tratamiento antituberculoso, modificar el método anticonceptivo, etc.

En los pacientes VIH positivos con enfermedad tuberculosa es un tema de debate actual cuando iniciar el tratamiento antirretroviral. En los pacientes con CD4+ por encima de 200/ μ l, probablemente se puede esperar a completar el tratamiento de la tuberculosis antes de introducir el tratamiento antirretroviral para evitar las interacciones y toxicidad añadida; en los pacientes con CD4+ entre 50-100 y 200/ μ l se podría esperar a completar los 2 meses iniciales de tratamiento antituberculoso y en los pacientes con CD4+ <50/ μ l esperar unas dos semanas antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Se debe evitar el empleo de los inhibidores

Tabla 2

Interacciones farmacológicas de los fármacos antituberculosos

Fármaco	Niveles aumentados por	Niveles disminuidos por	Aumenta niveles de	Disminuye niveles de	
Isoniacida	Etionamida PAS Propanolol	Prednisolona Hidróxido de Al Laxantes	Fenitoína Carbamazepina Primidona Barbitúricos Warfarina Diacapan Teofilina	Ketoconazol	
Pirazinamida			Probenecid		
Etambutol		Hidróxido de Al			
Rifampicina		Pirazinamida Ketoconazol PAS Clofazimina		Warfarina Sulfonilureas Azoles Digoxina Quinidina Propafenona Propranolol Metoprolol Verapamil Nifedipino Sinvastatina Fluvastatina Glucocorticoides Ciclosporina Tracolumus Ciclofosfamida Tamoxifeno Fenitoína Barbitúricos Teofilina Sulfasalacina Vitaminas D y K	Metadona Codeína Inhibidores de la proteasa Zidovudina (AZT) Nevirapina Efavirenz Dapsona Doxiciclina Eritromicina Claritromicina Cloranfenicol Metronidazol Midazolam Diazepam Amitriptilina Buspirona Haloperidol Zolpidem Cimetidina Fexofenadina Tiroxina Contraceptivos orales

de proteasa, y se aconseja no utilizar los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o ajustar las dosis. Si es preciso utilizar estos fármacos la rifabutina constituye una alternativa a la rifampicina, por ser menos inductor enzimático del metabolismo de los otros fármacos, aunque precisa ajustar las dosis (3,28,29).

Efectos adversos de presencia impredecible.

La presencia de hepatotoxicidad es el efecto adverso más preocupante por su potencial morbi-mortalidad si no es reconocida y si no se suspende el tratamiento (30), pero son más frecuentes otros efectos adversos que por su menor morbilidad están poco descritos en la literatura (15).

En nuestra serie prospectiva seguimos a 1.296 pacientes adultos que completaron al menos un mes de tratamiento [41,2% mujeres, media de edad 40,1 ± 20 años, 4,8% VIH positivos, todos españoles salvo un inmigrante peruano, 1.091 recibieron pautas con pirazinamida, que en el 69% fue en forma de combinado farmacológico con isoniacida y rifampicina]. De los 1.296, 466 (36%) presentaron algún efecto adverso (datos no publicados). Los más frecuentes fueron la presencia de rash-prurito cutáneo en el 18% de los casos, intolerancia digestiva en el 10,4%, alteración severa de las transaminasas en el 9,1% (elevación de más de cinco veces los valores normales) y las artralgias en el 1,9%. Fue preciso modificar la pauta inicial por la presencia de los efectos adversos en 48 pacientes (10,3%), resultados intermedios a los publicados en los estudios randomizados y controlados por la British Thoracic Society (31,32) (4%, cuando se utilizaron combinados farmacológicos y 7% con el empleo de fármacos por separado) y por Schaberg T et al. (23% de los pacientes) (22). Los fármacos suspendidos con más frecuencia fueron la pirazinamida en el 2,4% de los pacientes, rifampicina en el 1,1% y la isoniacida en el 1%.

Reacciones cutáneas adversas

Todos los fármacos antituberculosos pueden producir un rash cutáneo de presentación y gravedad variable, por mecanismos no siempre bien definidos. Los fármacos implicados con más frecuencia suelen ser la pirazinamida y/o la rifampicina (23,33-40). Las reacciones leves, como erupciones cutáneas o prurito, pueden darse en hasta un 30% de los casos, son más frecuentes en la mujer, pacientes de raza blanca y de origen asiático, pacientes con infección por el VIH, y aumentan con la edad (11,15,20,22,23,35). En nuestra serie, a diferencia de otros estudios (8,38-40), fueron más frecuentes cuando se utilizaron combinados farmacológicos (41). Se presentan después de la primera toma de los fármacos o en los primeros días, suelen ser transitorias o ceder con antihistamínicos sin necesidad de modificar la pauta (42). Las reacciones más intensas o prolongadas en el tiempo se dan entre un 1-4% de los casos y suelen ceder con la administración de antihistamínicos y/o corticoides (43). En raras ocasiones, cuando la reacción es severa con afectación de mucosas y/o fiebre, puede ser necesario aso-

ciar corticoides (en el 1,3% de nuestros pacientes), se deben suspender todos los fármacos y reintroducir uno a uno de forma sucesiva, comenzando por los que tienen menor probabilidad de estar implicados, isoniacida, seguido de rifampicina y después etambutol o pirazinamida, con intervalo de 3-4 días hasta conocer el responsable (16). Si el rash reaparece, o cuando se trata de reacciones anafilácticas o síndrome de Stevens-Johnson se debe proceder a suspender el fármaco de forma definitiva.

La reacción cutánea puede ser debida en algunos casos a los excipientes (un 3% de nuestros casos con reacciones cutáneas adversas) y el paciente tolera sin problemas los principios activos cuando se administran por separado. En los pacientes con pautas de tratamiento intermitente estos efectos adversos pueden mejorar al pasar a una pauta de administración diaria.

En casos excepcionales, cuando son varios los fármacos implicados y se compromete la eficacia de la pauta de tratamiento, se podrían ensayar pautas de desensibilización oral para aquellos fármacos más imprescindibles como la isoniacida y la rifampicina, empezando por dar la décima parte de la dosis diaria el primer día y aumentar cada día en un décimo la dosis hasta alcanzar la dosis plena en el día diez. Esta práctica resultó eficaz para poder reintroducir la rifampicina en el 82% de los casos y la isoniacida en el 72% (44-46).

Otras reacciones adversas menos frecuentes, sobre todo en pacientes jóvenes, son la aparición de erupciones acneiformes y de un síndrome pseudo-lupus en relación con la isoniacida en pacientes acetiladores lentos (43). El acné mejora con tratamiento tópico y el cuadro de pseudo-lupus mejora con la suspensión del fármaco y tratamiento con AINES. Algunas mujeres llegan a referir caída del cabello durante el tratamiento. Se han descrito casos de eritema, quemazón y coloración bronceada intensa en áreas cutáneas expuestas al sol, por el efecto de fotosensibilidad de los fármacos (43). Como medida de prevención se deben evitar exposiciones excesivas al sol y/o utilizar cremas con factor de protección elevado. Por la misma razón es prudente evitar la exposición a los rayos UVA.

Las lesiones de tipo pelagra son muy raras, se relacionan con una alteración del metabolismo de la piridoxina por la isoniacida y mejoran con tratamiento vitamínico y/o suspensión del fármaco (43).

Intolerancia digestiva

La intolerancia digestiva al tratamiento (acidez, náuseas, vómitos, dolor abdominal) se presenta en un 12%-36% de los casos (15,20,38), sobre todo en las mujeres, en pacientes con antecedente de patología gastroduodenal, pacientes tratados con pautas con pirazinamida o que toman de forma simultánea otros tratamientos potencialmente gastroerosivos (11,23,35-37). Se presenta en las primeras semanas del tratamiento y es necesario descartar siempre una hepatitis

tóxica mediante la realización de una bioquímica hepática. En cerca de un tercio de los pacientes las molestias digestivas están relacionadas con el número o el tamaño de las pastillas que tienen que tomar, se corrigen administrando la medicación dos horas después de una comida, por la noche o fraccionando las tomas en dos veces, y en general con un tratamiento sintomático (antieméticos, ranitidina, famotidina u omeprazol) (16,38,42). En pocas ocasiones es necesario suspender algún fármaco y el más implicado es la pirazinamida (38-40, 47).

Artralgias

Las artralgias se presentan en un 1% - 7% de los casos. En nuestra serie su presencia se asoció con el hábito de tabaquismo y/o etilismo de los pacientes. En otros estudios se atribuyen a la hiperuriciemia producida por la pirazinamida, pero no está bien demostrado que guarde una relación clara con los niveles de ácido úrico (33,34,41,48). Suelen aparecer después de varias semanas de tratamiento, se controlan con analgésicos y rara vez puede ser necesaria la asociación de un antiinflamatorio no esteroideo, salvo en algún caso de bursitis escapulohumeral por la isoniácida (20). Aunque es muy infrecuente, está descrito un cuadro de pseudo-lupus en relación con la isoniácida, por lo que en aquellos pacientes con afectación importante puede ser oportuno realizar pruebas reumáticas y anticuerpos anti-histona.

Fiebre

La fiebre por fármacos debe sospecharse si la hipertermia persiste después de una a dos semanas de tratamiento correcto, o reaparece después de varias semanas en un paciente con mejoría clínica y radiológica, siempre que se descarten razonablemente otras causas. Suele ser generalmente fiebre elevada, bien tolerada, más frecuente en la mujer y no siempre se acompaña de erupción cutánea, eosinofilia o bradicardia relativa. El diagnóstico se establece por la desaparición de la fiebre en el transcurso de 72-96 horas tras la supresión de los fármacos y por la reaparición de la fiebre al reintroducir los fármacos uno a uno, por orden de menor probabilidad de ser el causante (etambutol < isoniácida < pirazinamida < rifampicina) hasta conocer el fármaco implicado (16). El fármaco implicado con mayor frecuencia parece ser la rifampicina, aunque puede darse con cualquiera de ellos.

La fiebre mejora con la supresión del fármaco causal. Algunos pacientes que realizan un tratamiento combinado toleran la reintroducción de los fármacos en otros preparados, por lo que la fiebre puede ser debida a los excipientes. Algunos casos sin gran repercusión clínica pueden responder bien a la utilización de antitérmicos y/o corticoides sin necesidad de modificar la pauta.

La fiebre puede ser también una manifestación de una reacción paradójica, especialmente en los pacientes con infección por el VIH, y es necesario recordar que en casos

muy aislados está descrita la persistencia de la fiebre por la tuberculosis hasta dos meses después de iniciado el tratamiento (3).

Polineuropatía.

Es un efecto dosis dependiente para la isoniácida por lo que es necesaria una dosificación adecuada, sin sobrepasar los 300 mg día. Es poco frecuente y mejora con suplemento de 50 mg de piridoxina al día, sin necesidad de modificar la pauta. Es recomendable su prevención con la adición de 10 mg de piridoxina en los pacientes con riesgo elevado de desarrollarla: diabéticos evolucionados, insuficiencia renal crónica, etilismo crónico, cirrosis, embarazadas y sobre todo en situaciones de desnutrición importante.

Insuficiencia renal

La nefrotoxicidad y la toxicidad ótico-vestibular (rama vestibular y auditiva de VIII par) por los aminoglucósidos es rara por la poca utilización de los mismos hoy en día. No existen unas guías sobre la frecuencia y cómo monitorizar los potenciales efectos secundarios de los aminoglucósidos. Se debe vigilar la función renal con determinaciones de urea y creatinina de forma periódica y la presencia de tinnitus, cefalea y vértigo, que pueden ser los indicios de toxicidad ótica. En estos casos se deben realizar pruebas de audiometría y vestibulares, y en casos de tratamientos prolongados se deben realizar de forma periódica (49). De presentarse los efectos secundarios se debe suspender el fármaco; sólo si no existiera alternativa terapéutica, como en casos de resistencia a múltiples fármacos, se justificaría continuar el tratamiento con un ajuste de las dosis al grado de función renal (50). Si es imprescindible la utilización de un aminoglucósido, hay que tener presente que la estreptomina produce mayor toxicidad vestibular y menos toxicidad auditiva y renal que los otros aminoglucósidos.

La utilización de los aminoglucósidos debe evitarse en embarazadas y en aquellos pacientes diagnosticados de miastenia gravis, y ser cuidadosa en caso de tratamientos concomitantes con anestésicos, relajantes musculares y antiparkinsonianos por su potencial efecto de bloqueo neuromuscular.

La utilización de diuréticos de asa y de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos puede aumentar la severidad y frecuencia de la toxicidad renal, y debería evitarse.

La rifampicina también puede producir toxicidad renal por mecanismos poco definidos, sobre todo en las pautas intermitentes. Se han descrito necrosis tubular aguda, nefritis intersticial e incluso necrosis cortical e insuficiencia renal irreversible, que obligan a la suspensión del fármaco (51,52).

Neuritis óptica

Es una toxicidad asociada al etambutol, que se manifiesta por trastorno en la percepción de los colores, disminución de la agudeza visual y/o disminución de los campos visua-

les. Para su prevención se aconseja realizar siempre una exploración oftalmológica de los pacientes antes de iniciar un tratamiento con etambutol. Es prudente evitar el empleo de éste fármaco en personas con problemas visuales y en niños pequeños en los que pueda resultar difícil distinguir los potenciales efectos secundarios.

Es un efecto tóxico dependiente de las dosis (53), se presentó en un 15% de los pacientes que recibían dosis de 50 mg/Kg/día y en menos del 1% de los pacientes que recibían dosis de 15 mg/Kg/día. Para su prevención es fundamental realizar un ajuste correcto de las dosis y realizar controles oftalmológicos frecuentes en caso de que el tratamiento se prolongue más de dos meses (25). Debe evitarse el empleo de etambutol en los casos de insuficiencia renal, y en los pacientes en programa de diálisis 15-25 mg/kg tres veces a la semana serían suficientes.

En los casos de toxicidad ocular por etambutol se debe suspender el fármaco. La visión suele mejorar, pero pueden quedar secuelas. Si no mejoran los síntomas al suspenderlo, se debe pensar en la isoniacida como posible agente causal y suspenderla (31,54).

Hepatotoxicidad

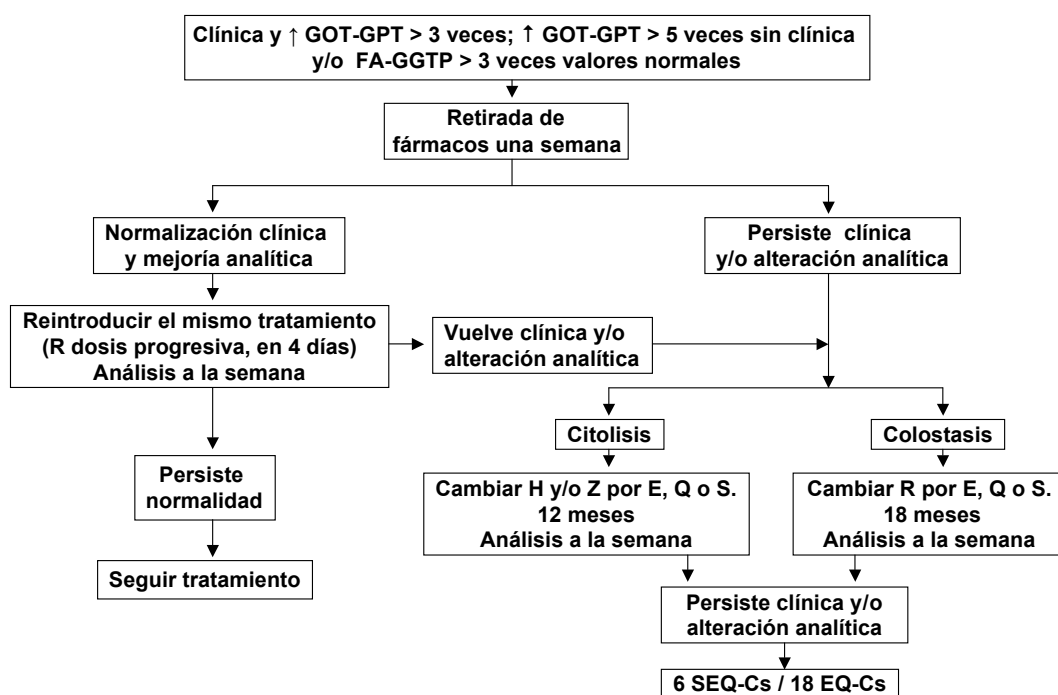
La toxicidad hepática es el efecto adverso más preocupante del tratamiento antituberculoso. Puede deberse a toxicidad directa o a mecanismos de hipersensibilidad (14,55). Los fármacos potencialmente hepatotóxicos son la isoniacida, la rifampicina, y la pirazinamida. La incidencia de hepatotóxi-

cidad por isoniacida es de un 1%, como se observa en la amplia experiencia en el tratamiento de la infección tuberculosa latente. La rifampicina produce toxicidad en un 1,1%, y asociada a la isoniacida la toxicidad hepática es de un 2,6% (56). Este aumento puede ser debido a que la rifampicina induce el metabolismo de la isoniacida hacia sus derivados tóxicos para el hígado (57). La frecuencia de toxicidad al asociar la pirazinamida no aumentaba en los primeros ensayos clínicos, pero en los estudios recientes realizados en la población general la pirazinamida resultó ser el fármaco más implicado (23,36,39,58,59). La incidencia con las pautas de administración intermitente parece inferior que con las de administración diaria (60,61).

Se puede producir una alteración de las enzimas hepáticas en un 25% de los casos, generalmente leve, transitoria y autolimitada aunque no se suspenda la medicación. Es más frecuente en los dos primeros meses del tratamiento, pero puede presentarse en cualquier momento a lo largo de toda la duración del mismo. La presencia de hepatitis se da en un 1-10% de los pacientes y es indistinguible de la hepatitis viral aguda (62). Los factores asociados con su aparición son las dosis de los fármacos, la edad del paciente (63), la desnutrición, la presencia de hepatitis crónica por el virus B (64,65), la infección por el virus de la hepatitis C (34,66,67), la hepatopatía previa, el etilismo activo, el embarazo en el tercer trimestre (10), los tres meses pos-parto y la utilización simultánea de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como antirretrovirales) (68-72), todo ello sobre una base de predisposición genética (73,74). Los fármacos que con

Figura 1

Algoritmo de manejo de la hepatotoxicidad



H: isoniacida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomina, Q: fluoroquinolona, Cs: cicloserina

mayor frecuencia están implicados cuando predomina la citolisis son la pirazinamida y la isoniacida (11,34,75-77). La toxicidad por isoniacida es de presentación más precoz que con la pirazinamida y suele ser en las primeras semanas de tratamiento. La rifampicina suele ser la implicada en los cuadros de ictericia y colostasis (16,23,56,78-80).

En la literatura no existe uniformidad sobre la necesidad y la frecuencia de los controles analíticos, la definición de toxicidad hepática severa y cuándo es preciso suprimir o modificar un tratamiento (14,81,82). Se debe realizar una analítica basal y controles de bioquímica hepática de forma periódica, cada dos semanas en los pacientes con hepatopatía previa y en el resto cada mes, durante los dos primeros meses del tratamiento, y también en función de los síntomas (58). Esta práctica podría disminuir el riesgo de toxicidad severa (83). Si se encuentran elevaciones de transaminasas por encima de dos veces los valores basales se deben repetir los controles analíticos cada 7-14 días hasta objetivar que se normalizan, y a partir de entonces realizar analítica sólo en caso de presentar síntomas sugestivos de hepatitis. Se debe interrumpir el tratamiento si los valores de las transaminasas exceden tres veces su valor normal en pacientes con síntomas sugestivos de hepatitis, o 5 veces su valor normal en pacientes asintomáticos, o en casos de colostasis franca (elevación de FA o GGTP 3 veces por encima de los valores basales) o ictericia (Figura 1), una vez descartadas por ecografía abdominal otras causas de posible obstrucción de la vía biliar (14).

En caso de toxicidad hepática grave se debe suspender todo el tratamiento durante 7-10 días, se repetirá la analítica y se deben descartar otras causas de daño hepático como hepatitis víricas (hepatitis A, B o C) o uso simultáneo de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. En los pacientes en los que no mejoran los valores de las transaminasas al suspender el tratamiento, se deben considerar estudios adicionales con anticuerpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-LKM, RNA de virus C, serología de CMV y mononucleosis, y ecografía abdominal.

Si el paciente no presenta enfermedad pulmonar bacilífera y tiene un buen estado general, se puede suspender el tratamiento hasta que mejoren de forma importante las alteraciones hepáticas. Si presenta enfermedad infecto-contagiosa o formas graves de tuberculosis, se deben utilizar provisionalmente, mientras no mejoran las alteraciones analíticas, fármacos no hepatotóxicos como quinolonas, aminoglucósido, etambutol y/o cicloserina.

No existe un consenso sobre la forma de reintroducir los fármacos de primera línea, si reintroducir todos a la vez a dosis plenas o reintroducir uno a uno de forma secuencial y a dosis progresivas. En nuestra serie, si la clínica y la analítica mejoraron de forma importante (hasta valores de transaminasas inferiores a tres veces su valor normal) reintroducimos la misma pauta inicial con todos los fármacos a la vez, la isoniacida y pirazinamida las reintroducimos a dosis plenas desde el primer día y la rifampicina en dosis progresivas

para evitar fenómenos de hipersensibilidad y toxicidad renal, comenzando con 150 mg el primer día, 300 mg el segundo día, 450 mg el tercer día y dosis plena al cuarto día.

En algunas guías se aconseja reintroducir cada fármaco de forma secuencial en el siguiente orden: isoniacida, rifampicina y pirazinamida, con dosis progresivas para cada uno de ellos hasta alcanzar la dosis plena de cada fármaco en 3-7 días (2,14,77,83,84). Hay pacientes que toleran la reintroducción sin nueva alteración de la función hepática y pueden completar el tratamiento con la pauta inicial (17,61,84), pero si se vuelven a producir las alteraciones analíticas habrá que suspender todo otra vez. Si el paciente está en plena actividad de la enfermedad, durante la interrupción de la pauta inicial habrá que administrar tres fármacos no hepatotóxicos (etambutol, estreptomina, quinolona y/o cicloserina) y reintroducir uno a uno los de primera línea, comenzando por los que presentan menos probabilidad de producir la toxicidad, realizando controles analíticos semanales hasta conocer el o los causantes y proceder a suspenderlos definitivamente. En función de los fármacos suspendidos habrá que rehacer la nueva pauta de tratamiento y su duración.

La experiencia clínica y la posibilidad de realizar un control bioquímico en pocos días nos permite a veces mantener el tratamiento a pesar de elevaciones de transaminasas superiores a cinco veces los valores basales, o de colostasis en pacientes sin clínica de hepatitis. Bajo vigilancia clínica y analítica estrecha, en algunos pacientes que están próximos a concluir los periodos de tratamiento con tres fármacos o el tratamiento completo es posible completar el tratamiento sin modificaciones.

Hiperuricemia. Gota

La hiperuricemia es frecuente en el curso del tratamiento con pautas de pirazinamida, pero no suele desencadenar una crisis gotosa si no existe una historia previa de gota (20), incluso con cifras de ácido úrico por encima de 14 mg/dl (85). Por ello, la hiperuricemia no necesita tratamiento. El alopurinol no aporta beneficios e incluso puede ser perjudicial por interferir en el metabolismo de la pirazinamida y aumentar su toxicidad (86). En caso de crisis de gota, se tratará la misma con las medidas habituales, sin modificar la pauta de fármacos antituberculosos. En los pacientes con historia de gota puede ser prudente evitar la utilización de pirazinamida.

También se ha descrito hiperuricemia producida por el etambutol, pero es excepcional que produzca artralgiyas o crisis de gota.

Convulsiones

Su presencia es excepcional y se han descrito con más frecuencia en relación con el empleo de isoniacida, deben tratarse con dosis altas de piridoxina y diazepam. En algunos casos puede ser necesario el empleo de otros anticomiciales. Si se presentan se debe suspender el fármaco causal.

Ginecomastia

Es un efecto secundario poco frecuente de la isoniacida. Si no resulta dolorosa y no crea un problema psicológico no es necesario modificar la pauta. Mejora al completar el tratamiento.

Discrasias sanguíneas

Las alteraciones hematológicas pueden presentarse en un 0,5% de los casos. Se han descrito casos de trombocitopenia en relación con la rifampicina, etambutol, estreptomina y pirazinamida, y casos de anemia hemolítica y coagulación intravascular en relación con la rifampicina (52,87,88). Son más frecuentes en las pautas intermitentes y en las reintroducciones de la rifampicina en el tratamiento. Cuando se presentan estas complicaciones se debe suspender el fármaco implicado.

Síndrome pseudo-gripal

La presencia de un cuadro de fiebre, rinorrea, artromialgias y tos seca unas horas después de la toma de los fármacos puede ser debido a la rifampicina, sobre todo cuando se utilizan pautas intermitentes. Puede ser desencadenado por la presencia de anticuerpos frente a la rifampicina y mejora con tratamiento sintomático o pasando a pautas de administración diaria (31,52, 88).

Sin es preciso suspender alguno de los fármacos de la pauta inicial por la presencia de efectos adversos, es necesario rehacer una pauta nueva de tratamiento, que en función de los fármacos disponibles tendrá una duración variable. Si se suspende la isoniacida será necesario completar 12 meses de tratamiento con rifampicina y etambutol, más pirazinamida los 2 meses iniciales; si se suspende la rifampicina habrá que completar 18 meses con isoniacida y etambutol, más pirazinamida los 2 meses iniciales; si se suspende la pirazinamida, 2 meses con isoniacida, rifampicina y etambutol, seguidos de 7 meses con isoniacida y rifampicina son suficientes. En el caso de ser necesario suspender la isoniacida, rifampicina y pirazinamida, habrá que completar hasta 24 meses de tratamiento con una quinolona y etambutol, más estreptomina los 3 meses iniciales.

La presencia de efectos adversos es frecuente, pero una buena educación del paciente, desde el inicio del tratamiento y en cada revisión, sobre su posible presencia y el carácter autolimitado de algunos de ellos, junto con una rápida accesibilidad a la consulta médica, pueden facilitar el adecuado manejo de los efectos secundarios, así como evitar morbilidad y abandonos del tratamiento. Se les debe facilitar a los pacientes un modo rápido y accesible de comentar con el médico cualquier eventualidad, y la posibilidad de realizar en pocos días un estudio analítico ante la sospecha de hepatotoxicidad, porque del tipo de relación establecida entre médico y paciente va a depender en gran medida que el tratamiento se complete de forma correcta.

Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: S231-79.
2. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Frieden LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
4. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International Standards for Tuberculosis Care. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 710-25.
5. Vidal Pla R, Rey Durán R, Espinar Martín A, De March Ayuela P, Melero Moreno C, Pina Gutiérrez JM, Sauret Valet JM. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Disponible en: www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/re14.pds. Consultado en 29/2/08.
6. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, Mihaescu T, Clancy L, Casali L. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-92.
7. Domínguez-Castellano A, del Arco A, Canueto-Quintero J, Rivero-Román A, Kindelán JM, Creagh R, Díez-García F. Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAE) sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (8): 519-34.
8. Blomberg B, Fourie B. Fixed-Dose Combination Drugs for Tuberculosis. Application in Standardised Treatment Regimens. *Drugs* 2003; 63 (6): 535-53.
9. Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P, Gomes M, Grande JM. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. *Bull World Health Organ* 2005; 83 (11): 857-65.
10. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (3): 700-705.
11. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16 (1): 75-83.
12. Kwara A, Flanagan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 248-57.
13. Cook SV, Fujiwara PI, Frieden TR. Rates and risk factors for discontinuation of rifampicin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (2): 118-22.
14. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-52.
15. Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, Salamzadeh J, Maghooli G, Mirsaedi SM. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1104-10.
16. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas NA, Chakroun M. Adverse effects of antitubercular drugs : epidemiology, mechanisms, and patient management. *Med Mal Infect* 2007; 37: 253-61.
17. Senaratne WW, Piniidiyapathirage MJ, Perera GA, Wickremasinghe AR. Anti-tuberculosis drug induced hepatitis—a Sri Lankan experience. *Ceylon Med J* 2006; 51: 9-14.
18. Gholami K, Kamali E, Hajjabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice* 2006; 4 (3): 134-38.
19. World Health Organization. Uppsala Monitoring Center. Safety monitoring of medical products, guidelines for setting up and running pharmacovigilance center, Geneva, 1996.
20. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 231-49.
21. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 374-89.
22. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2026-30.
23. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-77.
24. Thee S, Detjen A, Quarcoo D, Wahn U, Magdorf K. Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 965-71.
25. Vistamehr S, Walsh TJ, Adelman RA. Ethambutol neuroretinopathy. *Semin Ophthalmol* 2007; 22: 141-46.
26. Grange JM, Winstanley PA, Davies PD. Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Drug Saf* 1994; 11 (4): 242-51.
27. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (9): 819-50.
28. CDC American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society. Treatment of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52 (RR11): 1-77.
29. Podzaczner D, Barros C, Berenguer J, Gutierrez F, Iribarren JA, Miró JM, et al. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica>. Consultado en 29/2/08.
30. Wu SS, Chao CS, Vargas JH, Sharp HL, Martín MG, McDiarmid SV, et al. Isoniazid-Related Hepatic Failure in Children: A Survey of Liver Transplantation Centers. *Transplantation* 2007; 84: 173-79.

31. Patel AM, McKeon J. Avoidance and Management of Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs. *Drug Saf* 2005; 12: 1-25.
32. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A Controlled Trial of 3-Month, 4-Month, and 6-Month Regimens of Chemotherapy for Sputum-smear-negative Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 871-76.
33. Ribí C, Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. *Allergy* 2002; 57: 964-65.
34. Lanternier F, Dalban C, Pérez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (11): 1203-1209.
35. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
36. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 335-40.
37. González Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero M, Dambrosi V, Dambrosi ML. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. *Tubercle* 1982; 63: 291-94.
38. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, Compliance, and Adverse Reactions When Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide Are Given as a Combined Formulation or Separately during Three-times-weekly Antituberculosis Chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1618-22.
39. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Controlled Trial of 2, 4, and 6 Months of Pyrazinamide in 6-Month, Three-Times-Weekly Regimens for Smear-positive Pulmonary Tuberculosis, Including an Assessment of a Combined Preparation of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide. Results at 30 Months. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 700-706.
40. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a Daily Combined Preparation of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in a Controlled Trial of Three 6-Month Regimens for Smear-positive Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-12.
41. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, Toxicity, and Acceptability. The Report of Final Results. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
42. Romanillos T, Casagran A, Barbeta E, Diestre J, Grau J, Marquillas E, et al. Tuberculosis pulmonar: eficacia y tolerancia de la pauta de tratamiento de seis meses con cuatro fármacos. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 116-18.
43. Holdiness MR. Adverse Cutaneous Reactions to Antituberculosis Drugs. *Int J Dermatol* 1985; 24: 280-85.
44. Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, Abe T, Nishimura K, Shishido S, et al. Desensitization therapy for allergic reactions of antituberculous drugs-evaluation of desensitization therapy according to the guidelines of the Japanese Society for Tuberculosis. *Kekkaku* 2000; 75 (12): 699-704.
45. Holland C, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid Oral Desensitization to Isoniazid and Rifampin. *Chest* 1990; 98: 1518-19.
46. Drira I, Souissi R, Dakhloui R, Jeguirim MS, Chebbi ML. Oral desensitization to antitubercular agents. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53 (2): 104-106.
47. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/ British Medical Research Council. A Controlled Clinical Comparison of 6 and 8 Months of Antituberculosis Chemotherapy in the Treatment of Patients with Siliicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 262-67.
48. Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981; 62 (3): 175-79.
49. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simona PM, Goble M, UIT GA, et al. Aminoglycoside Toxicity: Daily versus Thrice-Weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1538-44.
50. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Tuberculosis in Patients with Renal Failure. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (3): 221-35.
51. Luzzati R, Giacomazzi D, Franchi F, Barcobbello M, Vento S. Life-threatening, Multiple Hypersensitivity Reactions Induced by Rifampicin in One Patient with Pulmonary Tuberculosis. *South Med J* 2007; 100: 854-56.
52. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity Reactions to Rifampin. Pathogenetic Mechanisms, Clinical Manifestations, Management Strategies, and Review of the Anaphylactoid-like Reactions. *Medicine* 1999; 78 (6): 361-69.
53. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ. Ethambutol Ocular Toxicity in Treatment Regimens for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 250-53.
54. Chan RYC, Kwok AKH. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 56-60.
55. Yew WW. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11: 699-707.
56. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic Hepatitis with Isoniazid and Rifampin. A Meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465-71.
57. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS, Venkatesan P. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 (6): 1072-75.
58. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 555-56.
59. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6 (8): 699-705.
60. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Undesirable side effects of isoniazid and rifampin in largely twice-weekly short-course chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128 (3): 419-24.
61. Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, Ramachandran P, Santha T, Sivasubramanian S, et al. Hepatic toxicity in south Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1986; 67: 99-108.
62. Türktaş H, Unsal M, Tulek N, Oruc O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
63. Hwang SJ, Wu JC, Lee CN, Yen FS, Lu CL, Lin TP, Lee SD. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12 (1): 87-91.
64. Pan L, Jia ZS, Chen L, Fu EQ, Li GY. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (16): 2518-21.
65. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter?. *Eur Respir J* 2007; 29: 347-51.
66. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, Pitcheik AE. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1871-76.
67. Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C Virus Infection and Hepatotoxicity During Antituberculosis Chemotherapy. *Chest* 2007; 131: 803-808.
68. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
69. Torti C, Lapadula G, Casari S, Puoti M, Nelson M, Quirós-Roldán E, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 58-68.
70. McIlerron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2007; 196 (Suppl 1): S63-S75.
71. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, Rabaud C, Hoen B, Chavanet P, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (1): 78-84.
72. Fernández-Villar A, Sopena B, Fernández-Villar J, Vázquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8 (12): 1499-1505.
73. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of Clinical and Immunogenetic Risk Factors for the Development of Hepatotoxicity during Antituberculosis Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 916-19.
74. Huang YS. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3: 1-8.
75. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza ML, García JF, Martínez JA, Cayla JA. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (3): 276-81.
76. Singh J, Arora A, Garg PH, Thakur VS, Pande JN, Tandon RK. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J* 1995; 71 (836): 359-62.
77. Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, Tärün T, Yazicioglu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5 (1): 65-69.
78. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide for Tuberculosis Infection (SCRIPT) Study Investigators. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 640-47.
79. Nolan CM, Golberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999; 281: 1014-18.
80. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51 (2): 132-36.
81. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-76.
82. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384-88.
83. Agal S, Bajjal R, Pramanik S, Patel N, Gupte P, Kamani P, Amarapurkar D. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20 (11): 1745-52.
84. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy: clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 211-14.
85. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-Dose, 6-Month Therapy for Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis. A Twice-Weekly, Directly Observed, and Cost-Effective Regimen. *Ann Intern Med* 1990; 112: 407-15.
86. Horsfall PAL, Plummer J, Allan WG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Double blind controlled comparison of aspirin, allopurinol and placebo in the management of arthralgia during pyrazinamide administration. *Tubercle* 1979; 60 (1): 13-24.
87. Holdiness MR. A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs. *Tubercle* 1987; 68 (4): 301-309.
88. Ramos Martos A, Rey Durán R. Yatrogenia en el tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 116-22.

Consumo de riesgo y perjudicial de alcohol. Prevalencia y métodos de detección en la práctica clínica.

Beatriz Rosón Hernández

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

El objetivo de este artículo es revisar el conocimiento y la evidencia científica actuales en la prevalencia del consumo perjudicial de alcohol en diferentes ámbitos y los métodos de detección de este consumo en la práctica clínica. Es importante recalcar que esta revisión está basada fundamentalmente en dos documentos a cuya lectura les remito. Estos documentos son el libro elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2008 “*Prevención de los problemas derivados del alcohol. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España*” (1) y el libro elaborado por el Primary Health Care European Project on Alcohol (PHEPA) “*Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions*” (2).

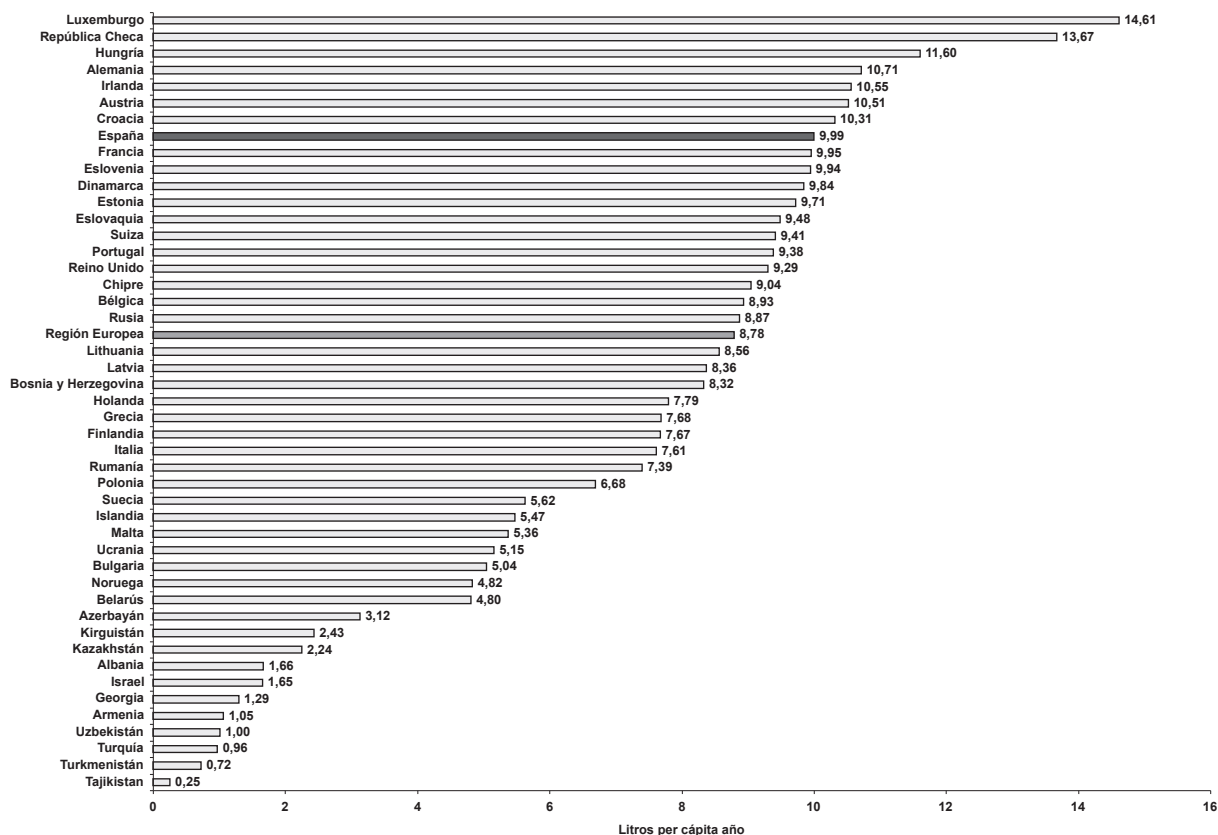
Prevalencia del consumo de riesgo y perjudicial de alcohol

Prevalencia de consumo de alcohol en Europa

El alcohol aparece como el tercer factor de riesgo de morbilidad precoz en la Unión Europea (UE) sólo por detrás del tabaquismo y la hipertensión arterial, siendo más importante que la obesidad o la hipercolesterolemia. La UE es también el mayor productor, exportador e importador de bebidas alcohólicas. Aunque la tendencia del consumo medio ha tendido a disminuir en las últimas décadas de los 15 litros de alcohol puro por adulto y año a mediados de los años 1970s a los menos de 9 litros a inicios de los 2000, la

Figura 1

Consumo total de alcohol en países europeos, 2003. Consumo per cápita. Litros de alcohol puro.
Fuente: World Health Organization. Regional Office for Europe. European Health for all database (HFA-DB)



UE es la región del mundo con mayor consumo de alcohol per cápita. Estos niveles actuales están 2.5 veces por encima de la media del resto del mundo.

En la figura 1 se muestran las estimaciones más recientes de la Oficina Regional de la OMS para Europa en litros per cápita (3). Según estas estimaciones, España es el octavo país con mayor consumo de alcohol de toda la región europea.

Se calcula que en la UE 266 millones de adultos beben alcohol en los límites que se consideran de menor riesgo para la salud, hasta 20 g (mujeres) o 40 g (hombres) por día. Se debe destacar que más de 58 millones de adultos (15%) consumen por encima de este nivel, con 20 millones (6%) de éstos que consumen más de 40 g (mujeres) o 60 g (hombres) por día. Se estima que 23 millones de europeos/año tienen dependencia del alcohol. Cada año hasta 7 millones de adultos refieren haberse involucrado en peleas cuando bebían.

El consumo de riesgo y perjudicial de alcohol afecta a todos los grupos de edad, todos los estratos de la sociedad europea y a todos los países, aunque a aquellos con desventajas sociales les afectan de forma desproporcionada. Los jóvenes soportan de forma relativa una parte desproporcionada de esta carga ya que el alcohol origina el 25% de la mortalidad en los hombres y del 10% en las mujeres (4). Diversos estudios muestran que un mayor nivel socioeconómico se relaciona con mayor frecuencia consumo, en particular para

las mujeres. Los hombres con más educación tienen menos probabilidades de ser bebedores problema, en contraste con un efecto inverso encontrado en las mujeres. Se ha encontrado consistente evidencia que las personas con menor nivel socioeconómico se abstienen con mayor probabilidad de consumir alcohol. Sin embargo la intoxicación etílica y la dependencia del alcohol son más probables en aquellas personas con menor nivel socioeconómico, y esto ocurre en ambos sexos (5,6).

Al daño físico y psicológico provocado en el propio consumidor, se debe añadir el daño producido en otras personas. El daño a terceros incluye el daño al feto en desarrollo, daño derivado de los accidentes de tráfico, violencia y crimen, el daño a las familias, niños, y el sufrimiento debido a la dependencia del alcohol.

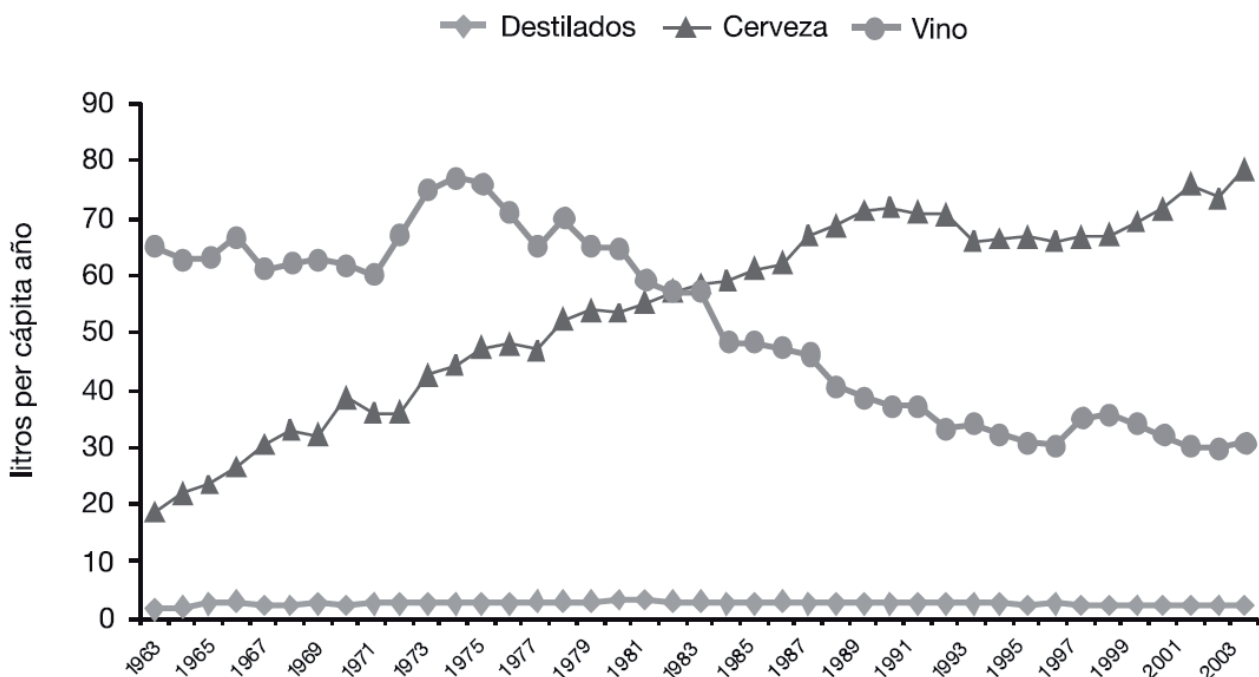
El daño a terceros (perdidas intangibles) se ha estimado en 270.000 millones de euros anuales repartidos en dolor, sufrimiento y pérdida de vidas. El daño social (pérdidas tangibles) se estima en 125.000 millones de euros repartidos en gasto sanitario, crimen y pérdida de productividad (7).

Para definir el patrón de consumo en el ámbito europeo se han estudiado principalmente cuatro aspectos: el tipo de bebida alcohólica preferida, el contexto en que se consume, (principalmente el lugar y la relación con las comidas), la frecuencia de consumo de alcohol, y con qué frecuencia las bebidas se utilizan para la intoxicarse (a veces denominado «binge-drinking»).

Figura 2

Consumo per cápita de alcohol puro, según tipos de bebidas. España, 1982-2003.

Fuente: World Drink Trends 2005



Cerca de la mitad del alcohol consumido en la UE se bebe en forma de cerveza (44%), con el resto dividido entre el vino (34%) y licores (23%). Dentro de la UE15, en el norte y el centro se consume principalmente cerveza, mientras que los del sur de Europa, consumen principalmente vino (aunque España puede ser una excepción). Datos recientes muestran que en nuestro país se consume más cerveza que vino (figura 2). Además, en Grecia y España se bebe más alcohol procedente de las bebidas destiladas tradicionales locales que en los países del norte como Suecia y Noruega donde tradicionalmente se beben productos destilados (8).

En cuanto al contexto del consumo, los países europeos meridionales beben con más frecuencia durante las comidas que otros países de la UE15, sobre todo a la hora del almuerzo. Sin embargo, en Dinamarca y Suecia se produce un mayor consumo con las comidas que algunos países del sur de Europa, particularmente en España.

En general, la proporción de consumo total que se efectúa en la tarde/cena es similar en la mayoría de los países UE15 aunque, como en los países del sur de Europa se bebe mucho más a menudo en general, son más propensos a beber con cualquier comida.

Cuando se estudia la frecuencia de consumo de alcohol se observa que la gente en los países europeos meridionales

consume bebidas alcohólicas con más frecuencia que los que están en el norte de Europa, y tienen muchas más probabilidades de ser bebedores diarios. Esto se confirma según los datos del último Eurobarómetro publicado en 2007 en el que el 48% de los europeos que informaron de que habían consumido bebidas alcohólicas en los 30 días previos lo hicieron una vez por semana (25%), o 2-3 veces por semana (23%). Por otra parte, el 21% informaron de que habían consumido bebidas alcohólicas más de 4 días a la semana. Un análisis por países muestra que en 14 de los 25 Estados miembros la mayoría de los ciudadanos manifiesta haber bebido alcohol una vez a la semana en los 30 días previos. En los Estados bálticos, 36% en Letonia, Lituania 35%, Estonia el 29% y en Polonia el 28%, la mayoría de los encuestados dijeron que habían bebido alcohol una sola vez durante el mes pasado. La mayoría de los bebedores portugueses consumían bebidas alcohólicas todos los días (47%), pero - como veremos más adelante - normalmente sólo unas pocas bebidas por ocasión de consumo.

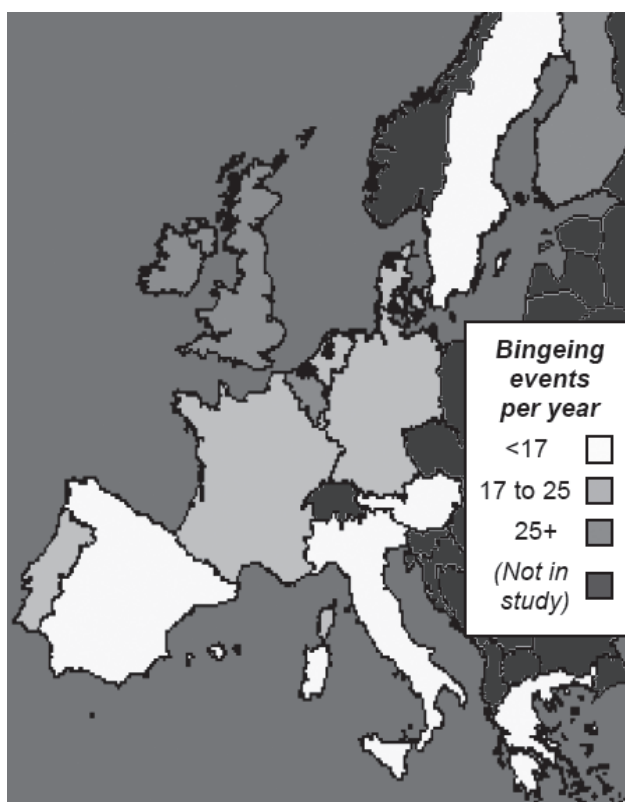
El "binge drinking" es una práctica frecuente en la UE (7). Se debe destacar que el término intoxicación no es sinónimo de binge drinking, aunque este último suele implicar un cierto nivel de intoxicación. La terminología propuesta para este patrón de consumo en nuestro idioma es de *consumo concentrado episódico*, que consistiría en el consumo de 60 o más gramos (6 UBEs), en varones, y de 40 o más gramos (4 UBEs), en mujeres, concentrado en una sesión de consumo (habitualmente 4 – 6 h), durante la que se mantiene un cierto nivel de intoxicación, es decir una alcoholemia no inferior a 0,8 g/L (9).

Este patrón de consumo ha sido asociado con un considerable perjuicio social y una gran carga de morbilidad. Una revisión europea relaciona una gran variedad de factores socio-demográficos, individuales y sociales con el patrón de binge drinking. Este estudio mostró que los hombres tienden a realizar consumos episódicos abusivos con más frecuencia que las mujeres. Este patrón de consumo fue más prevalente entre los adolescentes y adultos jóvenes, y la prevalencia se fue estabilizando en años posteriores. Las condiciones socioeconómicas parecen tener también un efecto en el patrón de binge drinking (10).

En el Eurobarómetro publicado en marzo de 2007, la mayor parte de la población de la UE refería consumir 1 ó 2 consumiciones en una ocasión de consumo cuando consumían alcohol (59%). Uno de cada diez europeos referían que tomaban habitualmente 5 o más consumiciones por ocasión (11). Irlanda es con mucha diferencia el país en donde se realiza consumo concentrado episódico con mayor frecuencia, ya que el 36% de los encuestados referían beber 5 o más consumiciones por ocasión de consumo. En el extremo opuesto se encuentran los portugueses (15%) italianos (17%) y luxemburgueses (17%) que refieren que consumen una o menos unidades de bebida estándar (UBEs) por ocasión de consumo.

Figura 3

Distribución del binge drinking en la población europea según el Eurobarómetro 2003. Fuente: Eurobarometer 2003



Utilizando la definición de 5 o más UBEs por ocasión de consumo, el 11% de los varones bebedores en España referían consumos concentrados episódicos semanales frente a 20-30% de la UE-10 en el Eurobarómetro 2003. La figura 3 muestra la distribución del binge drinking en la población europea según el Eurobarómetro 2003 (12). La frecuencia de consumo episódico abusivo parece ser menor en Suecia que en muchos países del sur de Europa.

Prevalencia del consumo de alcohol en España

En la España actual, el alcohol es una parte de acontecimientos tan diversos como la comida diaria, servicios religiosos y las celebraciones. Su consumo está fuertemente arraigado en nuestra sociedad y existe gran tolerancia social sobre el uso de bebidas alcohólicas y las repercusiones que éste genera.

Además de los datos correspondientes al Eurobarómetro y al World Trends, disponemos en el ámbito nacional de los datos aportados por las Encuestas Domiciliarias sobre Drogas, dirigidas a población de 15-64 años. Estas encuestas son realizadas cada dos años por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad y Consumo desde 1995. De hecho, en el 2003 un 76,6% de la población de 15-64 años había consumido alcohol alguna vez en los últimos 12 meses, un 64,1% en los últimos 30 días, un 48,2% todas las semanas en los últimos 12 meses y un 14,1% diariamente en el mismo período. Datos preliminares de esta encuesta realizada en 2006 muestran que el 93,7% de la población española lo ha tomado "alguna vez". La mayoría lo consume de forma esporádica o habitual (76,7% "en el último año"; 64,6% "el último mes" y 14,9% "a diario" durante el último mes). Según la última encuesta a escolares de 14-18 años publicada (Plan Nacional sobre Drogas 2004), el alcohol sigue siendo la sustancia más consumida entre los jóvenes de 14 a 18 años. Un 80,6% declara haber consumido alcohol alguna vez, un 79,8% durante los doce meses previos a la entrevista y un 64% durante los treinta días previos (13).

En España, el vino y la cerveza están considerados todavía como alimentos y son una importante fuente de actividad económica. El vino genera un negocio de 4.800 millones de euros/año lo que representa un 0,65% del Producto Interior Bruto (PIB) español (4). El impacto económico real de los problemas derivados del consumo de alcohol en nuestro ámbito geográfico no ha sido todavía estimado correctamente. Según datos de 1996, se calcula que a partir de los costes directos (1.400 millones de euros) y de los costes indirectos por absentismo laboral y reducción de la eficiencia (2.400 millones de euros), el coste del daño producido por el alcohol en nuestro país es de alrededor de 3.800 millones de euros/año. En este valor no se incluyen sin embargo los costes derivados de la atención de consultas externas hospitalarias, las indemnizaciones por muerte e invalidez a causa de accidentes, los costes del síndrome alcohólico fetal, el de los años potenciales de vida perdidos, así como los años

potenciales de vida productiva perdidos (14).

En cuanto al tipo de bebida preferida, según datos preliminares de la encuesta 2005-2006, las bebidas más consumidas en días laborables son el vino/cava. Un 10,4% lo había bebido todos los días laborables, siendo el consumo mucho mayor entre los hombres. La cerveza/sidra son las más consumidas durante el fin de semana (20,8%), seguida del vino/cava (15,9%) y los combinados/cubatas (10,8%). El consumo de cerveza/sidra es mayor entre los hombres, siendo más frecuente entre los de 35 a 44 años (24,4%) (15). Entre los jóvenes de 14-18 años, las bebidas predominantes son las de alta graduación, consumidas preferentemente en lugares públicos, con amigos y durante los fines de semana. Los lugares habituales de consumo son los bares, discotecas y la calle (16).

En España disponemos de escasa información acerca del consumo en forma de episodios de consumo concentrado o binge drinking. Datos recientes de una encuesta telefónica realizada a una muestra 12.037 personas representativa de la Comunidad de Madrid y con edades comprendidas 18 a 64 años muestran que la prevalencia de binge drinking fue de 14,4% en hombres y 6,5% en las mujeres. La prevalencia fue mayor en el grupo de edad más joven, con el más alto nivel educativo y con un alto promedio de consumo de alcohol. Sin embargo, 3 de cada 4 bebedores con este patrón mostró un consumo medio moderado. Durante cada episodio, los hombres consumían una media de 119 g del alcohol y las mujeres 83. El consumo de destilados representaba el 72% de total de consumo de alcohol con este patrón de consumo (17). En escolares de 15 a 16 años, este tipo de consumo se eleva al 35,5%, siendo ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres (38,8% frente al 32,1%). La tendencia describe desde 1997 un descenso moderado de la prevalencia de este indicador (4).

Prevalencia del consumo en el ámbito sanitario

Debido a los escasos estudios publicados, la prevalencia del consumo de riesgo y perjudicial de alcohol en el ámbito sanitario español no es bien conocida. En general se acepta que esta población está sobrerrepresentada en el ámbito sanitario. Un estudio multicéntrico realizado en el ámbito de la asistencia primaria en Cataluña demostró que sólo el 24,8% de las historias clínicas incluían consumo de bebidas alcohólicas en los últimos dos años. En este estudio, sólo 11 (2,8%) - para todos los hombres - cumplían los criterios para el diagnóstico de consumo de riesgo. Esta cifra que es inferior a la de la población general puede explicarse por el bajo cribado realizado (18). Sin embargo, en otro estudio realizado en Albacete en el que se realizó una búsqueda prospectiva mediante el test de CAGE, se halló una prevalencia de dependencia del 17% (19).

Detección del consumo de riesgo y perjudicial de alcohol en la práctica clínica

El cribado de consumo de alcohol está ampliamente justificado en el ámbito sanitario. El alcohol está implicado de forma dosis-dependiente en una gran variedad de patologías físicas y mentales. El cribado de consumo de alcohol no sólo tiene sentido desde el punto de vista preventivo, sino también es de utilidad en el diagnóstico de la patología asociada tanto orgánica como psiquiátrica, para hacer el diagnóstico de la adicción y sentar la indicación de tratamiento profiláctico del síndrome de abstinencia alcohólica.

Muchos profesionales dicen realizar este cribado de forma sistemática. Spandorfer et al realizaron una encuesta por correo a internistas y médicos de cabecera en la que el 64,9% de los encuestados informó de que cribaban del 80% al 100% de sus pacientes para detectar abuso o dependencia del alcohol durante la visita inicial (20). Sin embargo, cuando se realizan revisiones de la historia clínica, los porcentajes de población cribados en la asistencia primaria son bajos 7-25% en diferentes estudios realizados y los pacientes por lo general no recuerdan haber sido preguntados al respecto (18,21-24). En cuanto a la práctica hospitalaria, a excepción de la experiencia de Lloyd en la cual el alcohol se cuantificó en un 94% de los expedientes médicos en una sala general de Medicina Interna, -aunque el autor puntualiza que con frecuencia los médicos subestimaban la cantidad consumida y pasaban por alto los síntomas de dependen-

cia, - otros datos sobre la recogida o el cribado de consumo de alcohol son similares, a los hallados en la primaria, tanto en el ámbito internacional como el nacional (datos personales) (25-27).

Dado que muchos bebedores de riesgo pasan desapercibidos tras su contacto con el mundo sanitario, numerosos autores abogan por un abordaje sistemático para facilitar su identificación (2, 20, 28). Si por razones de presión asistencial este no puede ser realizado de forma universal, el cribado del consumo de riesgo deberá realizarse sistemáticamente en los pacientes que presenten trastornos que puedan estar relacionados con el alcohol, tales como: hipertensión, cefaleas, dispepsia, ansiedad, depresión, irritabilidad, insomnio, déficits de atención, disfunciones sexuales, accidentes, enfermedad hepática, cáncer, resacas y bajo rendimiento laboral. Del mismo modo, se realizará el cribado sistemáticamente ante la presencia de signos clínicos como temblor, arañas vasculares, hepatomegalia, fétor enólico o elevaciones de VCM, GGT, AST o ALT (2,28).

Unidades de Bebida Estándar

El cálculo del consumo de alcohol en gramos de alcohol puro sería la forma más exacta de cuantificar el consumo de alcohol. Para ello debemos aplicar una fórmula que consiste en multiplicar la cantidad de bebida en ml o cc por el número de grados de alcohol y por 0,8, y este resultado se divide entre 100. El resultado nos permite conocer los gramos de alcohol de la consumición en cuestión. La anamnesis para

Tabla 1
Contenido de alcohol en gramos y equivalencia en Unidades de Bebida Standard (UBEs) e los productos consumidos con mayor frecuencia en España

Bebida	Volumen (cc)	Graduación alcohólica	Gramos de alcohol	Número de UBEs por cada consumición
Anís	50	38	14.0	2
Cerveza	200	6	9.6	1
Champán	100	13	10.4	1
Cointreau	50	40	16.0	2
Coñac	50	40	16.0	1
Ginebra	50	40	16.0	2
Jerez	50	17	6.8	1
Orujo	30	38	9.0	1
Pacharán	50	28	11.2	2
Ponche	50	28	11.2	2
Ron	50	42	16.8	2
Vermut	70	16	9.0	1
Vino	100	12	9.6	1
Vodka	50	42	16.0	2
Whisky	50	45	18.0	2

El valor de una UBE en España se establece en 10 gramos de alcohol

averiguar exactamente los mililitros consumidos y la necesidad de tener un recordatorio con los grados de alcohol de cada bebida hacen que esta estrategia se haya reservado para estudios clínicos minuciosos, aunque sigue siendo el método de referencia en investigación científica.

La cuantificación del consumo en *Unidades de Bebida Estándar* (UBEs) permite una cuantificación rápida del consumo y su fácil conversión en gramos de alcohol puro. Resulta por tanto muy útil en la práctica clínica diaria. El valor de la UBE en España con una discreta diferencia Norte-Sur se establece en 10 g de alcohol y equivale a una consumición de vino (100ml), cava (100ml) o cerveza (200 ml) y a media consumición de destilados o combinados (25 ml) (29). La cuantificación del consumo en UBEs facilita el trabajo asistencial y sería actualmente el método de referencia en todos los niveles asistenciales (primaria, especializada y hospitalaria). Sin embargo, dada la variabilidad en gramos de alcohol en diferentes países, las UBEs han sido evitadas en los estudios epidemiológicos internacionales. De hecho, en EEUU y Canadá el valor de una UBE se acerca a los 14 gramos de alcohol puro, en Europa y Australia está en torno a los 10 gramos y en el Reino Unido se le asigna un valor de 8 gramos. La tabla 1 muestra las equivalencias equivalencia en UBEs de los productos consumidos con mayor frecuencia en España y la cuantificación exacta de gramos de alcohol puro.

Niveles y categorías de consumo

Tanto la OMS como la Comisión Europea se refieren a tres niveles de consumo en sus informes según la ingesta de gramos de alcohol al día, diferenciada según el sexo, considerando los abstemios como un cuarto nivel aparte. El nivel I se refiere a ingesta superior a 0 hasta 40 g en hombres y >0 hasta 20 g en mujeres, nivel II >40 hasta 80 g en hombres o >20 hasta 60 g en mujeres, y el nivel III >80 g en hombres y >60 g en mujeres (30-32). Esta clasificación, que es muy útil desde el punto de vista epidemiológico, puede llevar a confusión en la práctica clínica al asumir los niveles como ligero, moderado y excesivo. Se debe destacar que el nivel II se trata de un nivel de consumo de riesgo y no de un consumo "moderado".

Patrones de consumo

Para la valoración del patrón de consumo se debe realizar una historia clínica dirigida a evaluar el consumo de alcohol durante la historia del paciente, los síntomas de dependen-

cia y la severidad de la abstinencia. Habitualmente, cómo se verá más adelante en los métodos de cribado, nos referiremos al consumo en los últimos 12 meses.

Se considera *abstemios* a aquellas personas que no han consumido alcohol en los últimos 12 meses. Esto puede no coincidir con la autodescripción de una persona como abstemia. Así, en nuestro medio, una persona que beba esporádicamente en acontecimientos sociales se puede definir a sí misma como abstemia mientras que en otras culturas se definiría como bebedor esporádico. Dentro de esta definición podrían encontrarse también aquellos pacientes con dependencia del alcohol que han abandonado el consumo. Se recomendaría desde el punto de vista clínico definir el patrón como dependencia en remisión.

Dado que el daño producido es, en general, directamente proporcional al nivel de consumo, no existe un nivel exento de riesgo. Se considera un *consumo de riesgo* como aquel en el cual no existen consecuencias actuales relacionadas con el consumo de alcohol pero sí riesgo futuro de daño psicológico, social y físico. Para la valoración del consumo de riesgo es importante registrar el consumo por días, si existen cambios de consumo particularmente durante el fin de semana y si existen consumos elevados por ocasión de consumo aunque sea de forma infrecuente. En ocasiones un consumo diario habitual bajo puede coexistir con un consumo semanal de riesgo o con una cantidad de riesgo en las ocasiones en que consume. En la tabla 2 se muestra la definición de consumo de riesgo teniendo en cuenta estos 3 parámetros. En nuestro país, hemos adaptado la recomendación de la OMS y los niveles considerados de riesgo son para mujeres y personas mayores de 65 años >17 UBEs por semana o más de 3 UBEs por ocasión de consumo; para hombres >28 UBEs por semana o más de 5 UBEs por ocasión de consumo (33). Este último patrón se denomina *binge drinking* en la literatura anglosajona y se ha propuesto el término de *consumo concentrado episódico* como ha sido comentado previamente.

Se debe destacar que estos límites no se aplican a niños, adolescentes, mujeres embarazadas, personas que toman medicación que interacciona con el alcohol, personas que desarrollan actividades que requieran concentración, habilidad o coordinación (ej., conducción) o con comorbilidades que puedan verse afectadas por el consumo de alcohol (diabetes mellitus, hepatitis C, etc.).

Tabla 2
Definición de consumo de riesgo en Europa

	Consumo diario	Consumo semanal	Consumo por ocasión
Mujeres y mayores de 65 años	> 2 – 2,5 UBEs.	> 17 UBEs	≥ 4 UBEs
Hombres	≥ 4 UBEs	> 28 UBEs	≥ 6 UBEs



Indicado en
SERETIDE® EPOC*
Disfruta la vida

Única combinación fija
aprobada para pacientes con
EPOC **moderada/grave***

Ayude a sus pacientes a sentirse mejor todos los días, semanas, meses, años...

Las últimas evidencias demuestran que Seretide mejora y mantiene la calidad de vida a largo plazo^{1,2}.
Ayude a sus pacientes a sentirse mejor durante más tiempo vs control^{1,2}.



www.centrodeinformación-gsk.com

902 202 700

es-ci@gsk.com



GlaxoSmithKline

*Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un VEMS < 60% del normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

Combinación fija: de β_2 de larga duración y corticoide inhalados según fichas técnicas a 31 de enero de 2008.

Tabla 3
Interrogatorio sistemático sobre el consumo de alcohol (ISCA)

	Cantidad (UBEs)	Número de días	Total
Laborables			
Fines de semana			
¿Si alguna vez consume bebidas alcohólicas (vino, cerveza, etc.), cuántas consumiciones hace en un día? (expresadas en UBEs)			
¿Con qué frecuencia? (número de días en una semana)			
¿Sus hábitos de consumo son diferentes durante los fines de semana (o en días laborables)?			

El *consumo perjudicial o dañino* de alcohol sería aquel patrón de consumo que causa daño a la salud. El daño puede ser físico (p ej. cirrosis hepática) o mental (depresión asociada al consumo). Las consecuencias sociales en sí mismas no son suficientes para el diagnóstico de consumo perjudicial o dañino.

La OMS en sus criterios de clasificación internacional de enfermedades (CIE-10 ó ICD-10) define la *dependencia del alcohol* como el conjunto de manifestaciones fisiológicas, de conducta y cognitivas que se desarrollan tras el consumo repetido de la sustancia y que típicamente incluyen un fuerte deseo de consumir, dificultad de controlar el uso (se consume más o durante más tiempo del deseado o existen intentos infructuosos de abandonar la sustancia), persistencia en el consumo a pesar de consecuencias negativas, reducción o abandono de actividades sociales, ocupacionales o recreativas para consumir o como consecuencia del consumo, aumento de la tolerancia, aparición de síntomas de abstinencia o consumo para evitar los síntomas de abstinencia (34).

En el lenguaje coloquial y a menudo también en el terreno profesional, se utilizan actualmente numerosos términos para describir el consumo de alcohol. Algunos de estos no tienen una definición claramente establecida o su significado puede ser confuso e incluso algunos son peyorativos. Estos términos deben evitarse por imprecisos y confusos o estigmatizantes. Entre ellos destacan los siguientes: alcoholismo, abuso de alcohol, consumo excesivo de alcohol, consumo moderado, consumo prudente, consumo social o consumo responsable (9).

Métodos de cribado del consumo de riesgo y perjudicial de alcohol

El consumo de riesgo se puede identificar preguntando directamente sobre el consumo o utilizando cuestionarios específicamente diseñados para este propósito. Existen además cuestionarios destinados al diagnóstico de la dependencia del alcohol. En el capítulo 5 del manual de la PHEPA encontrarán una amplia revisión de la evidencia científica en la utilización los diferentes instrumentos de cribado (2).

Evaluación directa del consumo

Existen dos métodos para registrar el consumo de alcohol referido por los pacientes: (1) las preguntas cantidad/frecuencia que piden al paciente que resuma las cantidades de alcohol consumidas y la frecuencia con la que lo beben

durante un determinado periodo de tiempo (un día, una semana, un mes, etc.) o en términos de un patrón habitual o 'típico'; y (2) estimaciones retrospectivas de las cantidades de bebidas en un periodo de tiempo reciente, generalmente la última semana. Los métodos de estimación diaria consumen más tiempo y recursos y exigen un mayor esfuerzo al paciente. Los métodos de evaluación mediante ordenador o internet suponen ventajas en la conversión automática de la posibilidad de las respuestas de los pacientes en unidades de bebida estándar (UBE) sin que los resultados difieran sensiblemente de los que se obtienen con los métodos convencionales (35).

Las preguntas cantidad/frecuencia han demostrado su validez y utilidad. Por regla general los resultados son más objetivos cuando se circunscribe la exploración a un periodo concreto (una semana, un día, etc.) que cuando se usan términos más genéricos (habitualmente, un día normal, etc) (28). Las preguntas cantidad/frecuencia tienden a describir las conductas más habituales, más que el consumo promedio y existe evidencia de que los encuestados tienden a omitir los periodos de abstinencia cuando se les pregunta por los últimos 12 meses (36).

El Interrogatorio Sistemático de Consumos Alcohólicos (ISCA) desarrollado por el grupo de Gual ha sido validado en España y ha mostrado ser un instrumento con mayor sensibilidad en hombres que en mujeres (70%-81% versus 50%-73%) y con una elevada especificidad en ambos géneros (82%-99% en hombres y 97%-100% en mujeres). Como muestra la tabla 3, el ISCA consiste en preguntar directamente por las consumiciones en UBEs a diario o durante el fin de semana y ayuda a detectar consumos de riesgo de fin de semana. Ha sido comparado con el AUDIT y parece una herramienta de utilización fácil en asistencia primaria, puede ser utilizada indistintamente o de forma complementaria con el AUDIT (37).

Tests de cribado

Una revisión sistemática de 38 estudios apoya el uso de tests de screening en la asistencia primaria para detección de consumo perjudicial en adultos (rango de edades 35-47 años) (38). Los instrumentos más aceptados y de mayor difusión para el diagnóstico de consumo de riesgo y perjudicial de alcohol y de dependencia alcohólica son el AUDIT, el AUDIT-C, el MALT y el CAGE.

Test AUDIT

La prueba de la identificación de los trastornos por uso del alcohol (Alcohol Use Disorders Identification Test ó AUDIT) es la herramienta de detección mejor valorada y más utilizada, y también la recomendada por la OMS y el Ministerio de Sanidad y Consumo español para detectar estos trastornos.

El AUDIT se desarrolló para detectar el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol y particularmente para ayudar los clínicos a identificar aquellas personas que podrían beneficiarse de la reducción o abandono del consumo de alcohol.

El AUDIT consta de 10 preguntas sobre consecuencias de beber junto con preguntas sobre cantidad y frecuencia de consumo. Las tres primeras se refieren al consumo de riesgo de alcohol, las preguntas 4 a 6 son sobre síntomas de dependencia y las preguntas 7 a 10 sobre consumo perjudicial de alcohol (tablas 4 y 5). Cada pregunta puntúa de 0 a 4, y la suma final permite identificar, en función del punto de corte, tanto los consumos de riesgo como la dependencia alcohólica. El tiempo de ejecución es de aproximadamente 5 minutos para realizar y contabilizar las preguntas. Cherpitel et al proponen los puntos de corte señalados en la tabla 4 para identificar consumo de riesgo, perjudicial y la dependencia (39).

Utilizando el punto de corte de 8, el AUDIT es una prueba sensible (51-97%) para detectar uso perjudicial del alcohol y abuso o dependencia y puede ser utilizada sola o ser encajada en estudios más amplios del riesgo para la salud o de formas de vida. Su especificidad es del 78 al 96% (33).

El AUDIT ha sido estudiado en una gran variedad de países y culturas (2, 40), y es actualmente un instrumento internacional de cribado. A pesar de que su validez en mujeres es menor (41) el AUDIT se puede utilizar en ambos géneros. En la validación española de Rubio et al, el punto de corte para varones se estableció en 8 o más y en mujeres en 6 o más para la detección del consumo de riesgo. El efecto de la edad no se ha estudiado sistemáticamente pero en la validación española se propone el punto de corte para mayores de 60 años en 5 (42). Un estudio más reciente realizado en nuestro país no encuentra puntos de corte distintos entre mayores y menores de 65 años (43).

Test AUDIT-C

El AUDIT-C consta de las tres primeras preguntas del AUDIT. Ha sido utilizado y validado a nuestro medio en hombres y mujeres y se ha mostrado como una herramienta con una efectividad similar a la forma completa para la detección de consumo de riesgo de alcohol (44-45). En los diversos estudios el AUDIT-C ha mostrado una sensibilidad entre 54 y 98% y una especificidad entre el 57 y el 93% (38). En el estudio de validación español, se comparó el AUDIT-C con el AUDIT en pacientes con el diagnóstico de consumo de riesgo realizado por médicos de atención primaria. Las correlaciones entre los resultados del AUDIT-C, el AUDIT y el consumo alcohólico medido en UBEs fueron positivas y muy significativas. El AUDIT-C y el AUDIT mostraron sensibilidad y es-

pecificidades similar al AUDIT en la detección de consumo de riesgo. Para los hombres el mejor punto de corte fue 5 (sensibilidad 92.4%; especificidad 74.3%), y entre las mujeres el mejor punto de corte fue 4 (sensibilidad 90.9% y especificidad 68.4%) (44).

Cuestionario CAGE

El Test CAGE (Chronic Alcoholism General Evaluation;) es un sencillo cuestionario de cuatro preguntas que permite detectar el alcoholismo(46) y existe una versión validada en castellano. Es un test de cribaje para la detección pero el diagnóstico del alcoholismo debería basarse en otras pruebas y no tiene una adecuada sensibilidad para detectar consumo de riesgo. Sin embargo, su uso se ha extendido gracias a su brevedad y facilidad de puntuación. De cualquier modo, Spandorfer refiere que el 95% de médicos de cabecera e internistas encuestados contestaron que “a menudo” o “siempre” realizaban el interrogatorio de consumos mediante preguntas la cantidad/frecuencia para detectar el abuso del alcohol, pero sólo el 35% contestaron que “frecuentemente” o “siempre” utilizaban el cuestionario CAGE (20).

Las preguntas del CAGE pueden administrarse solas o “camufladas” en el contexto de una entrevista más amplia, para evitar el posible rechazo.

Las preguntas son las siguientes:

1. ¿Ha tenido usted alguna vez la impresión de que debería beber menos?
2. ¿Le ha molestado alguna vez que la gente critique su forma de beber?
3. ¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?
4. ¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para librarse de una resaca?

Se considera positivo si se responde afirmativamente a un mínimo de dos preguntas. Su sensibilidad oscila entre 49 y 100% y su especificidad entre 79 y 100%, en función del punto de corte propuesto y de la gravedad del problema relacionado con el alcohol que se esté valorando. Por regla general se recomienda limitar el uso del CAGE a la detección de la dependencia alcohólica, dado que el AUDIT tiene un mejor rendimiento para la detección de bebedores de riesgo (28).

MALT

El MALT (Munchner Alkoholismus Test) es un cuestionario muy utilizado para el diagnóstico de dependencia alcohólica y particularmente útil en aquellos casos con dependencia encubierta. Consta de dos partes, el MALT objetivo (MALT-O), que es cumplimentado por el entrevistador y que recoge datos de la anamnesis, exploración física y laboratorio, y el MALT subjetivo (MALT-S), que es autoadministrado y consta de 27 ítems que exploran aspectos psicoconductuales y repercusiones del consumo de alcohol. El test ha sido

Tabla 4
Test AUDIT y puntos de corte

Items	Criterios operativos de valoración	
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	0. Nunca 1. Una o menos veces al mes 3. De 2 a 3 veces a la semana	2. De 2 a 4 veces al mes 4. Cuatro o más veces a la semana
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	0. Una ó 2 1. Tres ó 4 3. De 7 a 9	2. Cinco ó 6 4. Diez o más
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 ó más bebidas alcohólicas en una sola ocasión de consumo?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 3. Semanalmente	2. Mensualmente 4. A diario o casi a diario
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 3. Semanalmente	2. Mensualmente 4. A diario o casi a diario
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 3. Semanalmente	2. Mensualmente 4. A diario o casi a diario
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 3. Semanalmente	2. Mensualmente 4. A diario o casi a diario
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 3. Semanalmente	2. Mensualmente 4. A diario o casi a diario
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 3. Semanalmente	2. Mensualmente 4. A diario o casi a diario
9. ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido?	0. No 2. Sí, pero no en el curso del último año	4. Sí, el último año
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?	0. No 2. Sí, pero no en el curso del último año	4. Sí, el último año

Puntos de corte

Sin problemas: Hombres: 0-7; Mujeres: 0-5 / **Bebedor de riesgo:** Hombres: 8-12; Mujeres: 6-12

Problemas físico – psíquicos y probable dependencia alcohólica: Hombres: 13-40; Mujeres: 13-40.

Tabla 5
Dominios y ítems del AUDIT

Dominios	Numero de pregunta	Contenido del ítem
Consumo de riesgo	1	Frecuencia de consumo
	2	Cantidad típica
	3	Frecuencia de consumo elevado (binge drinking)
Síntomas de dependencia	4	Perdida de control sobre el consumo
	5	Aumento de la relevancia del consumo
	6	Consumo matutino
Consumo perjudicial de alcohol	7	Sentimiento de culpa frente al consumo
	8	Lagunas de memoria
	9	Lesiones relacionadas con el consumo
	10	Otros se preocupan por el consumo

Tabla 6
Test MALT. Versión validada en castellano.

Cuestionario MALT-O	SI	NO
1. Enfermedad hepática (mínimo 1 síntoma clínico, p.e., hepatomegalía, dolor a la presión, etc, y al menos 1 valor de laboratorio patológico, p.e., GOT,GPT,GGT).(Sólo procede cuando se tratade una hepatopatía alcohólica o de origen desconocido: descartar hapatitis vírica, hepatomegalía de hepatopatía congestiva, etc.)		
2. Polineuropatía (sólo procede cuando no existen otras causas conocidas, p.e.,diabetes mellitus o intoxicaciones crónicas específicas)		
3. Delirium tremens (actual o en la anamnesis)		
4. Consumo de alcohol superior a los 150ml (en la mujer 120ml) de alcohol puro al día, al menos durante unos meses		
5. Consumo de alcohol superior a los 300ml (en la mujer 240ml) de alcohol puro, una o más veces al mes		
6. Aliento alcohólico (en el momento de la exploración)		
7. Los familiares o allegados ya han buscado, en una ocasión, consejo acerca del problema alcohólico del paciente (al médico, asistente social, o instituciones pertinentes)		

Cuestionario MALT-S	SI	NO
1. En los últimos tiempos me tiemblan a menudo las manos		
2. A temporadas, sobre todo por las mañanas, tengo una sensación nauseosa o ganas de vomitar		
3. Alguna vez, he intentado calmar la resasca, el temblor, o la náusea matutina con alcohol		
4. Actualmente, me siento amargado por mis problemas y dificultades		
5. No es raro que beba alcohol antes del desayuno o del almuerzo		
6. Tras los primeros vasos de una bebida alcohólica, a veces siento la necesidad irresistible de seguir bebiendo		
7. A menudo pienso en el alcohol		
8. A veces he bebido alcohol, incluso cuando el médico me lo ha prohibido		
9. En las temporadas en que bebo más, como menos		
10. En el trabajo me han llamado ya la atención por mis ingestas de alcohol o alguna vez he faltado al trabajo por haber bebido demasiado la víspera		
11. Ultimamente, prefiero beber alcohol a solas (y sin que me vean)		
12. Bebo de un trago y más deprisa que los demás		
13. Desde que bebo más, soy menos activo		
14. A menudo me remuerde la conciencia (sentimiento de culpa) después de haber bebido		
15. He ensayado un sistema para beber (p.e., no beber antes de determinadas horas)		
16. Creo que debería limitar mis ingestas		
17. Sin alcohol no tendría yo tantos problemas		
18. Cuando estoy excitado bebo alcohol para calmarme		
19. Creo que el alcohol está destruyendo mi vida		
20. Tan pronto quiero dejar de beber como cambio de idea y vuelvo a pensar que no		
21. Otras personas no pueden comprender porque bebo		
22. Si yo no bebiera me llevaría mejor con mi esposa/o (o pareja)		
23. Ya he probado a pasar temporadas sin alcohol		
24. Si no bebiera, estaría contento conmigo mismo		
25. Repetidamente me han mencionado mi "aliento alcohólico"		
26. Aguanto cantidades importantes de alcohol sin apenas notarlo		
27. A veces, al despertar, después de un día de haber bebido mucho, aunque sin embriagarme no recuerdo en absoluto las cosas que ocurrieron la víspera		

* Todas las respuestas negativas puntúan 0, la respuesta afirmativa del MALT-O: 4 puntos, y la respuesta del MALT-S: 1 punto

No me puedo imaginar haciendo otra cosa

Lo que les atemoriza a ellos es el día a día para mí.

Antes de actuar, evalúo cuidadosamente la situación.

Durante unos minutos, la familia a la que ayudamos es más importante que la mía.



CARDYL
atorvastatina cálcica
comprimidos
10 20 40 80 mg

Su decisión



Pfizer

*Trabajando juntos
por un mundo más sano™*

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Cardyl 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cardyl 20 mg comprimidos recubiertos con película. Cardyl 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cardyl 80 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica (trihidrato)). Excipientes: Cada comprimido recubierto con película de Cardyl 10 mg contiene 32,80 mg de lactosa monohidratada. Cada comprimido recubierto con película de Cardyl 20 mg contiene 65,61 mg de lactosa monohidratada. Cada comprimido recubierto con película de Cardyl 40 mg contiene 131,22 mg de lactosa monohidratada. Cada comprimido recubierto con película de Cardyl 80 mg contiene 262,44 mg de lactosa monohidratada. Para la lista completa de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos recubiertos con película. Cardyl 10 mg: comprimidos recubiertos con película, blancos, elípticos, con un "10" marcado en una cara y "PD 155" en la otra. Cardyl 20 mg: comprimidos recubiertos con película, blancos, elípticos, con un "20" marcado en una cara y "PD 156" en la otra. Cardyl 40 mg: comprimidos recubiertos con película, blancos, elípticos, con un "40" marcado en una cara y "PD 157" en la otra. Cardyl 80 mg: comprimidos recubiertos con película, blancos, elípticos, con un "80" marcado en una cara y "PD 158" en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Hipercolesterolemia.** Cardyl está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apolipoproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos Ila y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada. Cardyl está también indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos. **Prevenición de la enfermedad cardiovascular.** Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como un tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. **Posología y forma de administración.** Antes de tomar Cardyl, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Cardyl. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día. Atorvastatina se administra en una dosis única diaria y puede administrarse en cualquier momento del día con o sin alimentos. **Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta).** La mayoría de los pacientes se controlan con Cardyl 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa a cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico. **Hipercolesterolemia familiar heterocigótica.** Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Cardyl al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un sequestrante de ácidos biliares. **Hipercolesterolemia familiar homocigótica.** En un estudio de uso comparativo en 64 pacientes, para 46 pacientes se disponía de información confirmada sobre el receptor LDL. En estos 46 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente el 21%. Se administraron dosis de atorvastatina de hasta 80 mg/día. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos. **Prevenición de la enfermedad cardiovascular.** En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales. **Dosis en pacientes con insuficiencia renal:** La insuficiencia renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de Cardyl ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis. **Uso en geriatría:** La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general. **Uso en pediatría:** Solo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población la dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatina al día. Según la respuesta y la tolerancia, esta dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día. No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica. **Contraindicaciones.** Cardyl está contraindicado en pacientes: con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento, con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad, con miopatía, durante el embarazo, durante la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas (ver sección Embarazo y Lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Efectos hepáticos:** Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deberán realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de Cardyl (ver sección Reacciones Adversas). Cardyl debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática. **Prevenición del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL):** En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que recientemente habían padecido un ictus o un accidente isquémico transitorio, se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento. **Efectos en el músculo esquelético:** Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfocinas (CPK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal. **Previamente al tratamiento:** La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de CPK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones: insuficiencia renal, Hipotiroidismo, Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias, Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato, Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol. En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se deberá valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiolisis. En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio, y se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CPK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse. **Determinación de las creatinfosfocinas:** Los niveles de CPK no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados. **Durante el tratamiento:** debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor o debilidad muscular, especialmente si viene acompañado de fiebre y malestar. Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CPK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir. En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente. Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rhabdomiolisis. El riesgo de rhabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar la concentración plasmática de atorvastatina como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketozonazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, otros derivados del ácido fibrico o inhibidores de la proteasa del VIH. El riesgo de miopatía, puede verse incrementado también, por el uso concomitante de ezetimibe. Se han de considerar cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos fármacos. En los casos en los que la administración conjunta de estos fármacos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con fármacos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis de inicio de atorvastatina más baja. Se ha de considerar en el caso de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, la dosis más baja disponible y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección Interacción con otros medicamentos) y otras formas de interacción. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rhabdomiolisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. En los casos en los que la administración conjunta de estos fármacos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo. Cuando los pacientes tomen fármacos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda a dosis de inicio de atorvastatina más baja. Se ha de considerar en el caso de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, la dosis más baja disponible y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Inhibidores del citocromo P450 3A4:** Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4. La administración concomitante puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Por tanto, debe tenerse especial precaución cuando se utiliza atorvastatina junto con estos medicamentos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Inhibidores de los transportadores:** Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. La administración conjunta de 10 mg de atorvastatina y 5,2 mg/kg/día de ciclosporina, dio lugar a un aumento de 7.7 veces la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta sea necesaria, la dosis de atorvastatina no debe ser superior a 10 mg. **Eritromicina, claritromicina:** Eritromicina y claritromicina son conocidos inhibidores del citocromo P450 3A4. La administración conjunta de 80 mg de atorvastatina una vez al día y claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó en un 33%, la exposición de la actividad total de la atorvastatina. La administración conjunta de 10 mg de atorvastatina una vez al día y claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó 3,4 veces la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de atorvastatina y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente. **Itraconazol:** La administración concomitante de 20 a 40 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de 1,5-2,3 veces en la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de itraconazol y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente. **Inhibidores de la proteasa:** La administración conjunta de atorvastatina y de inhibidores de proteasas, conocidos como inhibidores del citocromo P450 3A4, estuvo asociado con un aumento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. **Hidrocloruro de diltiazem:** La administración concomitante de 40 mg de atorvastatina con 240 mg de diltiazem aumentó en un 51% la exposición a atorvastatina. Tras el inicio de tratamiento con diltiazem o tras un ajuste de dosis, se recomienda un apropiado seguimiento del paciente. **Ezetimibe:** La administración en monoterapia de ezetimibe se asocia con miopatía. El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de derivados del ácido fibrico (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La administración conjunta de 600 mg de gemfibrozil dos veces al día aumentó la exposición a atorvastatina en un 24%. **Digoxina:** Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio de digoxina no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron aproximadamente un 20% tras la administración diaria de digoxina junto con 80 mg de atorvastatina. Esta interacción puede explicarse por la inhibición de la proteína transportadora de membrana, glicoproteína-P. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada. **Anticonceptivos orales:** La administración conjunta de Cardyl con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones. **Colestipol:** Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con Cardyl. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente Cardyl y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado. **Anticácidos:** La administración conjunta de Cardyl con una suspensión oral anticácida que contenía hidróxidos de magnesio y de aluminio, redujo en aproximadamente un 35% las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos; sin embargo, no se alteró la reducción del colesterol-LDL. **Warfarina:** La administración conjunta de Cardyl y warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días de tratamiento con Cardyl. No obstante, los pacientes que recibían warfarina deben ser monitorizados cuando se añade Cardyl a su tratamiento. **Fenazona:** La administración conjunta de dosis múltiples de Cardyl y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona. **Cimetidina:** Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y Cardyl, y no se observó ninguna interacción. **Amiodipino:** En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la administración concomitante de 80 mg de atorvastatina y 10 mg de amiodipino aumentó en un 18% la exposición a atorvastatina. **Otros:** En aquellos estudios clínicos en los que se administró Cardyl junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas. **Embarazo y lactancia.** Cardyl está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia (ver sección Contraindicaciones). En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Cardyl tiene una influencia inapreciable sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas más comúnmente esperadas fueron principalmente gastrointestinales incluyendo estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal que normalmente mejoraron al continuar el tratamiento. Menos de un 2% de los pacientes, abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios atribuidos a Cardyl. En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de Cardyl. Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente (≥1/100, <1/10), poco frecuente (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000), muy rara (≤1/10.000). **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea. Poco frecuentes: anorexia, vómitos. **Trastornos hematológicos y linfáticos:** Poco frecuente: trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico:** Frecuente: neuropatía séptica. Muy rara: anafilaxia. **Trastornos endocrinos:** Poco frecuentes: alopecia, hiperlipidemia, hipoglicemia, pancreatitis. **Psiquiátricos:** Frecuente: insomnio. Poco frecuente: amnesia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: dolor de cabeza, mareo, parestiasias, hipostesia. Poco frecuente: neuropatía alérgica. Muy raras: distonias. **Trastornos oculares:** Muy raras: alteración visual. **Trastornos hepato-biliares:** Raras: hepatitis, ictericia colestásica. Muy raras: insuficiencia hepática. **Piel/anelos:** Frecuentes: erupción cutánea, prurito. Poco frecuente: urticaria. Muy raras: edema angioneurótico, erupción ampollosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica). **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuente: acúfenos. Muy raras: pérdida de audición. **Trastornos musculoesqueléticos:** Frecuentes: mialgias, artralgias. Poco frecuente: miopatía. Raras: miositis, rhabdomiolisis, calambres musculares. Muy raras: ruptura tendinosa. **Trastornos del aparato reproductivo y de la mama:** Poco frecuente: impotencia. Muy raras: ginecomastia. **Trastornos generales:** Frecuentes: astenia, dolor torácico, dolor de espalda, edema periférico, fatiga. Poco frecuentes: malestar, aumento de peso. **Exploraciones complementarias:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían Cardyl. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían Cardyl se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes. En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con Cardyl presentaron niveles de CPK 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con Cardyl se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Sobredosis.** No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Cardyl. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de atorvastatina no se espera que la hemodialisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Nucleo del comprimido: Carbonato cálcico, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropil celulosa y estearato magnésico. **Recubrimiento:** hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), talco, simeticona, ésteres emulgentes, ácido sórbico y cera candelilla (excepto para Zartaror 80 mg). **Incompatibilidades.** No aplicable. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No se precisan condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Blisters formados por una parte delantera de poliamidilamina de aluminio/cloruro de polivinilo y una parte posterior de papel/poliéster/lamina de aluminio/recubierto de vinilo termosellante o lámina de aluminio/recubierto de vinilo termosellante. Cardyl se presenta en envases de 28 y 500 (Envase Clínico) comprimidos. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer, S.A. Avenida de Europa 20B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas (Madrid). **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 61.716; 61.717; 61.718 y 64.571. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 1997 (Cardyl 10 mg), Noviembre 2000 (Cardyl 20 y 40 mg) y Febrero 2002 (Cardyl 80 mg)/Agosto 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2007. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** Cardyl® 10 mg x 28 comprimidos: 27,01€; Cardyl® 10 mg x 500 comprimidos: 332,00€; Cardyl® 20 mg x 28 comprimidos: 45,74€; Cardyl® 20 mg x 500 comprimidos: 562,67€; Cardyl® 40 mg x 28 comprimidos: 53,97€; Cardyl® 40 mg x 500 comprimidos: 663,96€; Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos x 28 comprimidos: 53,97€. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica ordinaria. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.**

validado en nuestro país (47). Cada respuesta positiva del MALT-0 suma 4 puntos, mientras cada respuesta positiva del MALT-S suma un punto.

Se considera que puntuaciones iguales o superiores a 11 son diagnósticas de alcoholismo y entre 6 y 10 sospecha de alcoholismo o de riesgo alcohólico. Su sensibilidad es del 100% y su especificidad del 80% (48).

Evaluación de marcadores biológicos de enolismo

Los marcadores bioquímicos del consumo alcohólico son los enzimas hepáticos (-glutamyl transferasa (GGT) y las aminotransferasas aspartatoaminotransferasa (AST) y alaninaminotransferasa (ALT), la transferrina deficiente en carbohidratos o desialotransferrina (TDC) y el volumen corpuscular medio (VCM). Los marcadores biológicos no detectan consumos de 40g a 60 g/día que pueden producir el daño en otras áreas sociofamiliares o psicopatológicas. No existen en la actualidad marcadores fiables para detectar el consumo excesivo de alcohol, especialmente en pacientes jóvenes y con uso discontinuo del alcohol (49-50). Aunque actualmente no disponemos de un marcador biológico con una especificidad y sensibilidad suficientes, el uso de una batería de marcadores puede ser útil en el abordaje de los pacientes que niegan o minimizan el consumo, para determinar la afectación física del consumo y para monitorizar la evolución.

Conclusiones

En resumen, el consumo de alcohol es altamente prevalente en nuestro país aunque la prevalencia de consumo de riesgo y perjudicial de alcohol en el ámbito sanitario no es bien conocida. El daño producido por el alcohol es en general directamente proporcional al nivel de consumo y no existe por lo tanto un nivel exento de riesgo. Los términos recomendados para referirnos al consumo de alcohol son consumo de riesgo, consumo perjudicial y dependencia. La cuantificación del consumo en UBEs es actualmente el método de referencia en la práctica clínica, ya que permite una cuantificación rápida del consumo y su fácil conversión en gramos de alcohol puro (multiplicar número de UBEs por 10). El AUDIT-C es el cuestionario de elección para el cribado de consumos de riesgo en el ámbito sanitario. El AUDIT completo es el cuestionario de elección para la detección del síndrome de dependencia alcohólica. Los marcadores biológicos no deben ser utilizados como instrumentos de cribado, aunque pueden ser útiles en el manejo clínico de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Prevención de los problemas derivados del alcohol. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. 2008. Ministerio de Sanidad y consumo.
2. Anderson P, Gual A, Colom J. (2005) Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona.]
3. World Health Organization Regional Office for Europe. European health for all database (HFA-DB). Updated: June 2006. Disponible en: <http://data.euro.who.int/hfad/>
4. Galán I, Alvarez J. Capítulo 1 Magnitud del problema. En Prevención de los problemas derivados del alcohol. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. 2008. Ministerio de Sanidad y consumo.
5. Jacobsen BK. Frequency of alcohol use and the level of education. J Intern Med. 1989 Jun;225(6):417-22.
6. Marques-Vidal P, Dias CM. Trends and determinants of alcohol consumption in Portugal: results from the national health surveys 1995 to 1996 and 1998 to 1999. Alcohol Clin Exp Res. 2005 Jan;29(1):89-97.
7. Anderson P, Baumberg B. (2006) Alcohol in Europe. London: Institute of alcohol studies.
8. World Drink trends 2005. World Advertising Research Council; 2005.
9. Rodríguez Martos A, Rosón B. Capítulo 2. Definición y terminología. En : Prevención de los problemas derivados del alcohol. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. 2008. Ministerio de Sanidad y consumo.
10. Kuntsche E, Rehm J, Gmel G. Characteristics of binge drinkers in Europe. Soc Sci Med 2004; 59:113-27
11. Special Eurobarometer. Attitudes towards Alcohol. 2007. En: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/ebs272_en.pdf
12. Eurobarometer Health, Food and Alcohol and Safety. 2003. En: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/ebs_186_en.pdf
13. Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta Domiciliaria (EDADES) 2003. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/domiciliaria2003.pdf>
14. García-Sempere A, Portella E. Los estudios del coste del alcoholismo: marco conceptual, limitaciones y resultados en España. Adicciones 2002; 14(Supl 1):141-53
15. Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta Domiciliaria (EDADES) 2005-2006. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/Domiciliaria2005-2006.pdf>
16. Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta estatal sobre uso de drogas en enseñanza secundaria 2004. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/escolar2004.pdf>
17. Valencia-Martín JL, Galán I, Rodríguez-Artalejo F. Binge drinking in Madrid, Spain. Alcohol Clin Exp Res. 2007;31:1723-30.
18. Bueno Ortiz JM, Aubà Llambrich J, Altaba Barceló A et al. Un estudio A multicenter primary care study on alcohol consumption. Aten Primaria. 1997; 19(2):80-83.
19. Escobar F, Espí F, Canteras M. Problems related to alcohol consumption in primary health care: prevalence and clinical profile. Fam Pract. 1993;10(4):424-30.
20. Spandorfer JM, Israel Y, Turner BJ. Primary care physicians' views on screening and management of alcohol abuse: inconsistencies with national guidelines. J Fam Pract. 1999 Nov;48(11):899-902.
21. Brotons C, Iglesias M, Martín-Zurro A, Martín-Rabadan M, Gene J. Evaluation of preventive and health promotion activities in 166 primary care practices in Spain. The Coordinating Group For Prevention and Health Promotion in Primary Care in Spain. Fam Pract. 1996;13:144-51.
22. Aalto M, Seppä K. Usefulness, length and content of alcohol-related discussions in primary health care: the exit poll survey. Alcohol Alcohol. 2004;39:532-5.
23. Rush BR, Urbanoski KA, Allen BA. Physicians' enquiries into their patients' alcohol use: public views and recalled experiences. Addiction. 2003; 98:895-900.
24. Aalto M, Pekuri P, Seppä K. Primary health care professionals' activity in intervening in patients' alcohol drinking: a patient perspective. Drug Alcohol Depend. 2002 Mar 1;66:39-43.
25. Hearne R, Connolly A, Sheehan J. Alcohol abuse: prevalence and detection in a general hospital. J R Soc Med. 2002;95(2):84-7.
26. Wu SI, Liu SI, Fang CK, Hsu CC, Sun YW. Prevalence and detection of alcohol use disorders among general hospital inpatients in eastern Taiwan. Gen Hosp Psychiatry. 2006;28(1):48-54.
27. Chen CH, Chen WJ, Cheng AT. Prevalence and identification of alcohol use disorders among nonpsychiatric inpatients in one general hospital. Gen Hosp Psychiatry. 2004;26(3):219-25.
28. Gual A. Capítulo 3: Cribado del consumo de alcohol. En Prevención de los problemas derivados del alcohol. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. 2008. Ministerio de Sanidad y consumo
29. Rodríguez-Martos A, Gual A, Llopis Llacer JJ. La Unidad de Bebida estándar: un registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas. Med Clin (Barc) 1999; 112(12):446-450.
30. World Health Organisation. Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organisation. 2006. En: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/

31. Rehm J, Room R, Monteriro M, Gmel G, Graham K, Rehn T, Sempos CT, Frick U, Jerニング D. Alcohol use. En: Ezzati M, López AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks; Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Vol 1. Geneva, World Health Organization, 2004 (pp: 959-1108).
32. European Commission Report: Alcohol in Europe. 2006 En: http://ec.europa.eu/health-eu/news_alcoholineurope_en.htm .
33. Babor TF, Higgins-Biddle J, Saunders J, Monteiro MG. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care. 2nd ed. World Health Organization, 2001.
34. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Version for 2007. En: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
35. Miller, E. T., Neal, D. J., Roberts, L. J., Baer, J. S., Cressler, S. O., Metrik, J. , Marlatt, G. A. Test-retest reliability of alcohol measures: is there a difference between internet-based and traditional methods? *Psychology of Addictive Behaviors*. 2002;16: 56-63.
36. Weisner, C., Kaskutas, L. A., Hilton, M. E. & Barile, A. L. (1999) 'When you were drinking' vs. 'in the past 12 months': the impact of using different time frames in clinical and general populations. *Addiction*, 94, 731-736.
37. Gual A, Contel M, Segura L, Riba A, Colom J. (2001) El ISCA (Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos), un nuevo instrumento para la identificación precoz de bebedores de riesgo. *Medicina Clínica (Barc)* 117: 685-689.
38. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2000;160(13):1977-1989.
39. Cherpitel, C.J. Analysis of cut points for screening instruments for alcohol problems in the emergency room. *Journal of Studies on Alcohol* 1995;56:695-700.
40. Wu SI, Huang HC, Liu SI, Huang CR, Sun FJ, Chang TY, Shih SC, Jeng KS. Validation and Comparison of Alcohol-Screening Instruments for Identifying Hazardous Drinking in Hospitalized Patients in Taiwan. *Alcohol Alcohol*. 2008 . 2008 May 8. [Epub ahead of print]
41. Steinbauer, J.R., Cantor, S.B., Holder, C.E. and Volk, R.J. Ethnic and sex bias in primary care screening tests for alcohol use disorders. *Annals of Internal Medicine* 1998;29:353-362
42. Rubio Valladolid G, Bermejo Vicedo J, Caballero Sanchez-Serrano MC, Santo-Domingo Carrasco J. Validación de la Prueba para la Identificación de Transtornos por Uso de Alcohol (AUDIT) en Atención Primaria. *Revista Clínica Española*; 1998;198:11-14.
43. Gómez A, Conde A, Santana JM, Jorrín A, Serrano IM, Medina R. The diagnostic usefulness of AUDIT and AUDIT-C for detecting hazardous drinkers in the elderly. *Aging Ment Health*. 2006;10:558-61
44. Gual A, Segura L, Contel M et al. Audit-3 and audit-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(6):591-596.
45. Gómez A, Conde A, Santana JM, Jorrín A. Diagnostic usefulness of brief versions of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) for detecting hazardous drinkers in primary care settings. *J Stud Alcohol*. 2005;66:305-8.
46. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252: 1905-1907.
47. Rodríguez Martos A, Suárez R. MALT (Munchner Alkoholismus Test): validación de la versión española para el diagnóstico de alcoholismo. *Rev Psiquiatr Psicol Med* 1984; 16:421-32.
48. Guardia G, Jiménez-Arriero MA, Pascual P, Flórez G, Contel M.. Guía clínica de alcoholismo. *Socidrogalcohol*.2007. En: <http://socidrogalcohol.psiquiatria.com/documentos/200705alcoholismo.pdf>
49. Salaspuro, M. (1999) Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. *Alcohol*, 19, 261-271.
50. Sharpe, P. C. (2001) Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Annals of Clinical Biochemistry*, 38, 652-664.

Tuberculosis: una “negra sombra” en la vida de Rosalía de Castro

Tuberculosis: a “black shadow” in the life of Rosalía de Castro

Julio Montes-Santiago

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo-Meixoeiro. Vigo.

Resumen

La célebre escritora gallega Rosalía de Castro siempre temió enfermar de tuberculosis. En sus escritos se aparta de las consideraciones románticas acerca de la enfermedad como motor creativo y denunciará esta mitificación y la considerará como una pesada carga. Esta misma consideración desmitificadora estará presente en otros famosos escritores gallegos como Emilia Pardo Bazán, Wenceslao Fernández Flórez o Camilo José Cela. Al hilo de esta consideración se destacan los avances conseguidos en el último siglo en Galicia en el control de esta enfermedad, aunque alertando de su todavía importante repercusión sanitaria en esta comunidad y los posibles riesgos que puede comportar en años venideros.

Rosalía en un recuerdo de juventud

Durante mis años de Residencia en Medicina Interna en Madrid un amigo gallego me regaló *En las orillas del Sar* en la edición de Marina Mayoral para la editorial Castalia (1). Sin duda era un regalo lógico para él, pero para mí, salmantino de nacimiento, ciertamente algo un poco insólito. Como la mayor parte de españoles que cursaron su Bachillerato en los 70, Rosalía de Castro era una de las poetas “menores” románticas, que siempre figuraba junto a Gustavo Adolfo Bécquer en los libros. Y era este quien se llevaba la parte del león de los Manuales y, desde luego, el único con posibilidades de caer en los exámenes. Todavía conservo ese libro y el recuerdo cálido de quien me lo regaló pero, dado que en ese tiempo todavía andaba yo, entre otras cosas, realizando denodados esfuerzos por acabarme el Harrison, he de decir que tardé todavía algún tiempo en echarle una ojeada. Luego he releído muchas veces más sus versos, pero recuerdo que la primera vez lo que más me quedó grabado fueron unas palabras del prólogo. En él se afirmaba que las últimas palabras pronunciadas por Rosalía fueron “*Abre esa ventana, que quiero ver el mar*”. Ella sabía muy bien que desde su casa de Padrón no puede verse el mar. Y en toda su obra éste es una referencia constante al suicidio y la muerte como una forma de liberación. Esa mención al mar sí halló resonancia en mis vivencias porque mi primera experiencia consciente del mismo -vivencia que cuando la busco aún sigue ahí en el fondo como incandescente- fue la contemplación prolongada de la inmensidad del Atlántico desde el Faro de las Cíes, durante una

Abstract

The famous Galician writer Rosalía de Castro always feared to contract tuberculosis. In her writings tuberculosis is considered as a heavy burden and she did not compare the romantic consideration of the this illness as a source of creative inspiration. This same demystifying consideration will be evident in the works of the other famous Galician writers like Emilia Pardo Bazán, Wenceslao Fernandez Flórez or Camilo José Cela. Taking in consideration these scholars references, in this article the advances in the control of tuberculosis in Galicia in the last century are delineated but some alert on its still important sanitary repercussion and possible future risks associated with the disease are also stressed.

estancia adolescente de verano en Vigo. Años más tarde aflorará esa impronta semidormida, de tal forma que, cuando los azares de la vida profesional y familiar me llevaron a asentarme en Vigo, la única condición ineludible impuesta al buscar una vivienda estable fue que desde ella pudiese verse el mar. Han pasado cerca de 20 años desde entonces y en verdad comencé este artículo desde mi cuarto, contemplando un trozo de la hermosa ría viguesa desde mi ventana, con la música de Carlos Núñez y la voz de Dulce Pontes como fondo.

Una cuerda tirante guarda mi seno...

(En las orillas del Sar, poema 92)(1)

Por ser ampliamente conocidos el significado y vida de Rosalía de Castro, aquí sólo se trazarán unas breves pinceladas que permitan enmarcar temporal y socialmente su existencia(1,2). Rosalía nació en las afueras de Santiago de Compostela en 1837. Es sobradamente sabido que en su partida del bautismo figura como su madre María Teresa de Castro, perteneciente a una familia relativamente acomodada, y con padre *desconocido*, por razones obvias, pues era el sacerdote José Martínez Viojo. Sin embargo, y frente a la creencia mucho tiempo mantenida de que fueron su madrina Francisca Martínez y unas tías paternas las que la educaron primordialmente durante su infancia, se sabe que su madre –y probablemente el padre a distancia- no la abandonó y se mantuvo en todo momento pendiente de ella, hasta que a los 10 años se la llevó con ella a Santiago. En estos años de convivencia Rosalía desarrolló un intenso cariño por

su madre, del que es reflejo su libro de poemas *A mi madre*, publicado el mismo año que *Cantares Gallegos*. De niña Rosalía ya destacó por su amor a la literatura, escribiendo sus primeros versos a los 12 años y participando en representaciones teatrales en el compostelano Liceo de la Juventud.

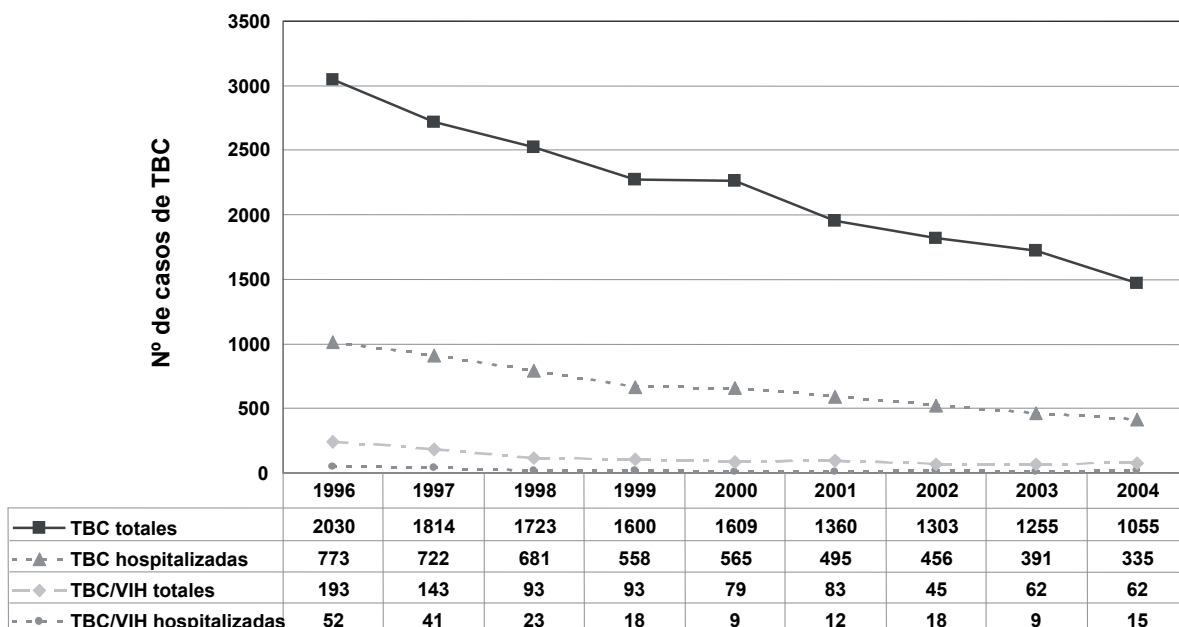
En 1856 se trasladó a Madrid, donde su primer libro de poesía titulado *La flor*, no pasó desapercibido para algunos compatriotas gallegos que residían en la capital de España entre los que se encontraba el periodista Manuel Martínez Murguía, con el cual se casaría en Madrid en octubre de 1858. A partir de ahí su vida estará ligada a las vicisitudes profesionales y económicas de su marido, lo que la llevará a un incesante peregrinar por lugares como Vigo, Lugo, A Coruña, Simancas, Santiago, Padrón... Mientras se van desgranando los gozos y las sombras asociados a su abundante descendencia, pues tuvo 7 hijos pero uno de ellos, Honorato, falleció a los 18 meses en un accidente doméstico, y la última, Valentina, nació muerta, van viendo la luz diversas obras en prosa y verso como *Flavio*, *La hija del mar*, *Ruinas* o *El caballero de las botas azules*. Sin embargo, todo ello ha de eclosionar con la publicación en Vigo, el 17 de mayo de 1863, fecha elegida para la conmemoración del *Día das Letras Galegas*, del poemario *Cantares gallegos* en el que acierta a expresar como nadie los sentimientos por el abandono de sus tierras, el recuerdo de su paisaje, pero también la indignación por las injusticias padecidas por sus compatriotas: la pobreza y analfabetismo, la emigración, el maltrato y la explotación... Este poemario constituirá la bandera de enganche –de la cual ella será consciente– para todo aquel movimiento literario y artístico que constituyó el *Rexurdimento* –Curros Enríquez, Lamas Carvajal, Pondal, etc.– y del cual será precisamente su esposo Murguía quien relatará la génesis en la obra *Los Precursores*. Rosalía fue mujer introvertida y familiar lo que impidió que su obra tuviera mayor resonancia pública. No obstante, en me-

dio de la trashumancia impuesta por la actividad de su marido, que en esos momentos se encontraba en Simancas, publica en 1880 el poemario *Follas Novas*. Dicha obra consolida y reactiva su quehacer literario y coincide en el tiempo con la aparición de otras obras tan significativas en la literatura poética gallega como *Aires da Miña Terra* de Curros y *Saudades Gallegas* de Lamas. En ella, junto a la intensa nostalgia de la tierra y el apremio por el regreso, vuelve a poner el dedo en la llaga sobre la lacra de la emigración, haciendo, por ejemplo, especial énfasis en las “viudas de los vivos y las viudas de los muertos”, es decir, las mujeres que se quedaban en la tierra al cuidado de los ancianos, de los hijos, del ganado y de las tierras, mientras los hombres emigraban. En esa época probablemente también se gestaron muchos de los poemas aparecidos en *En las orillas del Sar*, aunque publicados en 1884, un año antes de su muerte.

No obstante, el final de su vida se vio amargado por polémicas y ataques personales, cuya raíz estuvo en un artículo aparecido en *Los Lunes del Imparcial* en el que Rosalía se hacía eco, con ánimo benévolo, de cierta costumbre de hospitalidad de los pueblos costeros por la cual se permitía a los marineros y forasteros que llevaban largo tiempo embarcados pasar una noche con las mujeres de aquellas tierras. Tal artículo fue reputado como escandaloso en aquella sociedad tan estrecha y cerrada de miras. En este episodio, Rosalía mostró un carácter enérgico y de firmes convicciones, aunque también teñido del desengaño motivado por la incomprensión de personas de quienes esperaba más lealtad. Ciertamente este suceso debió ser la fuente inmediata de inspiración de algunos de los versos de su último libro, y contribuir también al sentimiento de cercanía inminente de la muerte, presente en algunos de ellos. En esto último fue, sin duda, circunstancia determinante el cáncer de útero que acabó de derrumbar definitivamente su ya minada salud, provocando su fallecimiento el 15 de julio de 1885.

Gráfico 1

Número de casos de tuberculosis declarados, hospitalizados y casos VIH, totales y hospitalizados



¿Quién demonio habrá hecho de la tisis una enfermedad poética?...

(Carta a Manuel Murguía, 1861)

“Yo prosigo con mucha tos, mucha más que antes, aunque me cesaron los escalofríos. Sin embargo, se me figura que este golpe ha sido demasiado fuerte y que si llego a sanar, que no lo sé, me han de quedar restos y reliquias. Ya sabes que no soy aprensiva y que cuando estoy buena no me acuerdo de que he estado enferma, pero te aseguro que éste ha sido un golpe de lanza soberano y que no sé cómo quedaré. Te confieso que lo mismo me da, y que si en realidad llegase a ponerme tísica, lo único que querría es acabar pronto, porque moriría medio desesperada al verme envuelta en gargajos, y cuanto más durase el negocio, peor. ¿Quién demonio habrá hecho de la tisis una enfermedad poética? [...] Tú ya sabes que cuanto estoy enferma me pongo de un humor del diablo, todo lo veo negro, y, añadiendo a esto que no te veo y nuestras circunstancias malditas, cien veces, con una bilis como la mía, precisamente cuando va dirigida a la persona que más se quiere en el mundo, y a la única a quien se le pueden decir estas cosas. Sigo tomando la leche de burra, pues el buen médico no me dijo ni oste ni moste, ni me dio más remedio; hoy compré otra botella de cerveza, y le regalaré a esos ladrones con título 28 cuartos. Gallinas no quiero comprar más; lo mismo me he de morir de un modo que de otro”(3).

En este largo texto de Rosalía dirigido a su esposo ausente, queda suficientemente explícito el carácter poco romántico que otorgaba a la entonces ciertamente mítica y de moda enfermedad tuberculosa. Y probablemente también Rosalía albergaba el temor de que si ella la contraía también podrían verse afectados otros miembros de su familia. Además esta carta constituye un valioso testimonio de los escasos, ineficaces y onerosos recursos médicos disponibles para intentar atajarla.

En su excelente monografía *La tuberculosis a través de la historia* (4), el neumólogo Jesús Sauret Valet titula significativamente el capítulo IX *La enfermedad romántica* para destacar el conocido hecho de que en las primeras décadas del siglo XIX se la va a enaltecer de tal forma que llegará a hablarse de la “sensibilidad tísica” como un poderoso impulso creador en el Arte, la Música y la Literatura. España y Portugal no fueron excepciones en este fenómeno generalizado (5). Sobre este sentido falso y mitificador de esta enfermedad paradigmática del siglo XIX, así como sus contrastes con la otra gran enfermedad paradigmática del siglo XX, ha reflexionado también de forma profunda la recientemente desaparecida Susan Sontag en sus conocidos libros *La enfermedad y sus metáforas* y *El SIDA y sus metáforas*.

Probablemente en esta consideración de la tuberculosis el paradigma más conocido sea el representado por Alphonsine o María Duplessis, conocida cortesana parisiense entre cuyos amantes se contaron artistas tan célebres como Alfred de Musset o Franz Liszt. Sin embargo, su perenne fama se debe a ser el personaje real que inspiró al literario de Margarita Gautier, la célebre *Dama de las Camelias* de la novela Alejandro Dumas, a su vez modelo de la Violetta Valéry de *La Traviata* de Giuseppe

Verdi. También servirá de inspiración para la Mimi protagonista de *Escenas de la vida bohemia* de Henri Murguer, ambientada en el Barrio Latino de París y en la cual se basó el libreto de la ópera *La Bohème* de Giacomo Puccini. Pero sería interminable -hasta 118 son citados en *Wikipedia* (9)- la lista de célebres personajes que la padecieron: Keats, las hermanas Brönte, Walter Scott, Dostoiewski, Chejov, Kafka, Leopardi, Edgar Allan Poe, Robert L. Stevenson, Balzac, Voltaire, Chopin, Paganini, etc. En el caso de España, por citar únicamente a poetas que aparecen frecuentemente comparados con Rosalía en los Manuales de Literatura al uso, se mencionará a Gustavo Adolfo Bécquer —en poemas tan conocidos como *Dios mío, qué solos se quedan los muertos* u obras como *Cartas desde mi celda*, escrita durante una convalecencia en el Monasterio de Veruela; Miguel Hernández, agonizante de tisis en la cárcel durante la Guerra Civil o Antonio Machado que explícitamente menciona la hospitalización en el poema *En Tren, Flor de Verbasco* (1917). A Machado, además, la tisis le arrebató a su jovencísima esposa Leonor de 18 años en 1912 -justo el mismo año de su consagración literaria con *Campos de Castilla*-, provocándole tal desesperación que deseará morir con ella, contagiado de su misma enfermedad. Tan dolorosa pérdida ocasionará a la postre la atormentada huida del poeta de Soria.

Pero ya hemos visto que la actitud de Rosalía con esta enfermedad dista de ser complaciente. Y hay que decir precisamente que otros destacados autores gallegos se oponen de modo tajante a esta aureola romántica de la tisis. Como ha señalado A. Pereira Poza en su imprescindible libro para comprender la historia de la tuberculosis en Galicia en la primera mitad del siglo pasado, *La paciencia al sol* (7), Emilia Pardo Bazán describe en su novela *La Quimera* (1905) con crudeza y de forma en absoluto benevolente, las progresivas fases de la agonía causada por la enfermedad al pintor coruñés Silvio Lago (personaje que existió realmente, de nombre Joaquín Vaamonde, y que fue atendido por un médico amigo de la escritora). En ella ocupan además lugar preeminente los obsesivos esfuerzos de la madre por preservar al clan familiar de tan terrible enfermedad, que al fin se revelarán como inútiles. También Wenceslao Fernández Flórez presenta en *Volvoreta* (1917) a la tuberculosis de modo nada favorecedor y se adscribe a la teoría de la predisposición familiar, teoría muy de boga en Galicia a primeros de siglo debido en gran parte a su defensa por personalidades del prestigio de Gil Casares, catedrático de la Universidad de Santiago por aquel tiempo. Por último, aunque en época más tardía, es preciso citar la recreación del ambiente de los sanatorios tuberculosos de la era prequimioterápica realizada por Camilo José Cela, en *Pabellón de Reposo* (1943). En ella sigue, en clave autobiográfica, el modelo de la obra maestra del género, es decir *La Montaña Mágica* (1924) del Premio Nóbel de Literatura alemán, Thomas Mann (8).

En dicha novela Mann relata magistralmente esa particular suspensión del tiempo e incapacitación vital que les ocurría a los pacientes ingresados en los sanatorios antituberculosos de primeros del siglo XX. En ella refleja sus propias experiencias adquiridas durante una estancia de 3 semanas en un tal centro

en Davos (Suiza), acompañando a su mujer Katia allí internada. Como confiesa el propio Mann, allí recibió la oferta por el médico director del establecimiento, de prolongar su estancia durante varios meses, proposición que rechazó. En su lugar y como una especie de liberación escribió dicha novela. Y en ella permite que su personaje principal, el ingeniero Hans Castorp, que acude a visitar a su primo ingresado en un sanatorio de montaña en el Zauberg, -*La Montaña Mágica* del título-, durante unas pocas semanas acabe siendo otro personaje irremediadamente atrapado en aquella peculiar atmósfera. La impresión de aquellos días y aquel ambiente siempre permaneció viva en Mann. Así, más de 40 años más tarde, en 1955, en una carta a su amigo el filósofo Theodor W. Adorno, escrita durante una leve mejoría acaecida unos días antes de su muerte, cuando se encontraba hospitalizado en Zurich en la que sería su postrera enfermedad -rotura de una placa arteriosclerótica aórtica causante de una hemorragia fatal-, dejó escrito: "Paciencia, he entrado en el tiempo de la *Montaña Mágica*" (9).

Tuberculosis en Galicia: algunas batallas ganadas pero aún no la guerra

La mortalidad ocasionada por la tuberculosis era particularmente alta en Galicia en el primer tercio del siglo XX, aunque a lo largo de todo el siglo Galicia ha detentado el triste honor de ser la Comunidad autónoma con mayores tasas de incidencia. Por ejemplo, en el año 1920 la tuberculosis ocasionaba el 8,2% de las muertes (3695 tuberculosis/44967 defunciones)(7). En 1930 la mortalidad en Galicia era de 140-160/100000 habitantes, frente al 103/100000 del resto de España (7). Cerca de 17 años después, en 1947, la mortalidad por tuberculosis en Galicia continuaba siendo similar. Una de las personas que con más determinación denunció esta situación fue Aurelio Gutiérrez Moyano, fundador y director de *Galicia clínica* en su primera época. Precisamente esta publicación se convirtió en el estandarte desde el que autorizadas voces gallegas -como su ya mencionado director o el prestigioso fisiólogo de Vigo, José Ramón de Castro- demandaron y propusieron soluciones a esta situación como, por ej., la construcción de nuevos sanatorios o la mejoría en la alimentación (7). Tan elevada incidencia sustentó la hipótesis de la especial susceptibilidad de carácter genético de la población gallega para contraerla, o bien que el clima gallego era un actor favorecedor del contagio. Afortunadamente, las mejoras sociales y sanitarias han traído aparejadas en Galicia, al igual que en otras sociedades desarrolladas, un marcado descenso de tales cifras y en 2003, la tuberculosis ocasionó el 0,06% de la mortalidad global (17 tuberculosis/29805 defunciones) y fue la responsable directa de muerte de sólo el 1,3% de los pacientes diagnosticados de ella (10).

La puesta en marcha Galicia del Programa Gallego de Prevención y Control de la Tuberculosis (1994) ha sido, sin duda, una de las causas de estos avances en los últimos años. Se observa así una marcada disminución de la incidencia (del orden del 7% anual, pasando desde 72,3/100000 h. en 1996 a 37,6 en 2005)(10,11). Ello permite ser moderadamente optimistas en el objetivo marcado por el Plan Galego de Saúde de lograr para

2010 una incidencia <25/100000 h. (11). En tan elevadas cifras de partida probablemente han jugado importante papel los altos índices de demora entre el inicio de síntomas y la consulta (25 días en Galicia frente a 22 en España) y las mayores tasas de tuberculosis bacilífera (25,4% frente al 13,8% nacional), si bien estas han conseguido reducirse a la mitad (desde 25,4% (1996) a 12,5% (2005)(10-12). Característica diferencial de Galicia, repetidamente comprobada, es el bajo porcentaje de tuberculosis asociada a la infección por VIH, justificativa del repunte de la enfermedad en otras Comunidades Autónomas (8,7% en Galicia frente al 17,7% del resto de España en 1996, aunque en años posteriores siempre fue <8%) (10,12,13). Además como se advierte en la gráfica 1, a partir de 1998 -año en que estaban ya generalizadas las terapias antirretrovíricas de alta efectividad- se reducen drásticamente los ingresos en enfermos con VIH y también aquellos con tuberculosis concomitante. Así mismo, el rebrote asociado a inmigración ha sido de menor magnitud en Galicia que en otras Autonomías (p. ej. Galicia: 4,5%, Madrid: 35,1% en 2004)(12,14,15).

No obstante, debido a la alta incidencia histórica, la tuberculosis constituye todavía una importante carga sanitaria y económica en Galicia. Por ej., en 1999 se calculó el coste de las hospitalizaciones en 2,81 millones € (constituyendo el 0,15% del gasto total en Atención Especializada, frente al 0,11% de este en el resto de España). En 2002 se calculó su coste global -hospitalario y ambulatorio- en Galicia en 3,3 millones € (0,14% de su presupuesto sanitario global)(16). En el año 2004, aunque con cifras sensiblemente inferiores a la de años precedentes, todavía los costes hospitalarios supusieron 2,03 millones €, aunque cerca del 20% de dichas hospitalizaciones pueden constituir ingresos inapropiados (17). Esta alta incidencia motivó una iniciativa multinacional que incluyó a Galicia en el estudio de las posibles bases genéticas de susceptibilidad a la enfermedad, estudio que desafortunadamente sólo pudo realizarse en parte (18). Además permanece latente el peligro de la tuberculosis multirresistente a fármacos, de la que se han comunicado desde 1998 al menos 60 casos en Galicia, de los cuales 32 se han presentado en forma de agrupaciones con patrones genéticos relacionados (10).

Epílogo: Adiós, para siempre adiós

Al fin y a la postre no fue la tuberculosis, que tanto temió, sino un cáncer de útero, el que tras una lenta agonía, acabó con la vida de Rosalía. Durante los últimos meses era tal su ansia por ver el mar que quiso ser trasladada a Carril, en la ría de Arousa. Allí, muy enferma, sólo era capaz de salir unos momentos por la tarde para contemplar al sol hundiéndose en las aguas en el crepúsculo. Manuel Murguía en la 1ª edición de *En las orillas del Sar* nos describe este postrer momento de la despedida de sus seres queridos y del entrañable mar: "El aire y los rumores de la playa animaron su semblante y nunca me pareció más importante lo que esperábamos, cuando en pie, abierta la portezuela del vagón, iluminando su rostro por la fatiga, en medio de sus hijas, joven todavía, sonriente siempre con los que la rodeaban, la despedían y no habían de verla más, esperando el momento

de ponerse el tren en marcha”(1). Fallecería muy poco después en su casa de Padrón. Como ha sido comentado, dirigiéndose a su hija Alejandra presente en su habitación, sus últimas palabras fueron: “*Abre esa ventana, que quiero ver el mar*”.

A su muerte un largo velo de silencio caería sobre ella y su obra, con la honrosa excepción de sus “hijos” de ultramar. El mismo Curros, su amigo y de Murguía, regresando de allende el mar, exclamaría desolado ante su tumba apenas 19 años tras su muerte: “Que hoxe é pecado lembrar fazañas-, porque importantes para as facer nacemos- e cecais que gabar glorias extrañas-, nos console das propias que perdemos”(19). Hasta su propia familia parece minusvalorarla. En una entrevista realizada en los años 50 a su hija Gala, ya de avanzada edad -80 años-, se constata su esfuerzo constante en rehabilitar la memoria de su padre Murguía, con apenas referencias a la madre (20).

En fin, luego vendrían el reconocimiento, la vindicación, los homenajes y el lugar que hoy ocupa Rosalía en la literatura y en los sentimientos gallegos y universales. Sin ir más lejos, Alejandro Amenábar en *Mar adentro* se ha encargado de recordarnos recientemente. Eternos, sin duda, permanecerán. Pero desde el punto de vista que aquí nos ocupa, podemos decir que también fue una precursora, seguida más tarde por otros escritores gallegos, en la desmitificación de esa aureola romántica tejida en torno a una enfermedad en el fondo tan terrible como la tuberculosis.

Eterna permaneceré

A Rosalía

*Abre esa ventana que quiero ver el mar
que viene hoy la Sombra a cumplir una cita
abre la puerta para que entre la brisa
que de frente quiero sentirla llegar.
Soplará esa noche un viento poniente
apagando las estrellas del viejo Camino,
y cubriendo exilios cuando haya partido
la oscuridad vendrá con un celo impaciente.
Muy pesado caerá un tejido de noche
en un mar de piedra teñido de ausencias
y añorando tristes mi suave presencia
llorarán las fuentes y quedarán mis bosques.
Aunque tiempo venga quemando recuerdos
que mi faz doliente relegue al olvido
de este suelo bendito y de un Sar amigo
jamás habitará mi espíritu lejos.
Mi recuerdo austero cruzará fronteras
pues el mar y el viento gritarán mi nombre
y tendrán mi aliento en su esfuerzo noble
mis queridos hijos de lejanas tierras.*

*Dejaré mis flores, quedarán mis versos,
en el aire leve, volarán suspensos,
pasarán las lunas, correrán los tiempos
y en la casa austera, lloverán recuerdos,
y en los días grises, volverán mis sueños
que en miña terra nai, vivirán eternos.*

Bibliografía

- Rosalía de Castro. En las orillas del Sar. Edición de Marina Mayoral. 2ª ed. Clásicos Castalia: Madrid, 1985.
- Anónimo. Rosalía de Castro. Disponible en <http://www.galespa.com.ar/rosaliadecastro.htm>, consultado, 30/12/2007.
- Rosalía_de_Castro_Cartas. Disponible en <http://www.cervantesvirtual.com/servlet/SirveObras/01372742033571729088024/p0000001.htm>, consultado 30/12/2007).
- Sauret Valet J. La tuberculosis a través de la historia. RAYMA: Madrid, 1990.
- Ramalho de Almeida A. La poesía y la tuberculosis en España y Portugal. Pneuma 2007 (Supl 1): 30.
- Anonymous.Famous_tuberculosis_victims.Disponible_en:<http://www.wikipedia.org/wiki.phtml?title=Listofamoustuberculosisvictims>. consultado, 29/12/2007)
- Pereira Poza A. La paciencia al sol. Historia social de la tuberculosis en Galicia (1900-1950). Edición do Castro: Sada-A Coruña, 1999.
- Mann T. La Montaña Mágica. 1924. (Traducción de I. García Adánéz). Edhasa: Barcelona, 2005.
- Carter R. The mask of Thomas Mann (1875-1955): Medical insights and last illness. Ann Thorac Surg 1998; 65:578-85.
- Fernández Nogueira E, Cruz Ferro E. 1996-2005:10 años del Programa Gallego de Prevención y control de la Tuberculosis ¿Dónde estamos? Pneuma 2006; 5:81-84.
- Xunta de Galicia. Plan de Saúde de Galicia 2006/2010. Alfer: Santiago de Compostela, 2006.
- Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultado del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Med Clin (Barc) 2000; 114:530-7.
- Salgueiro Rodríguez M, González Barcala J, Zamarrón Sanz C et al. Tuberculosis en el área de Santiago de Compostela durante los años 1999, 2000, 2001 y 2002. Un estudio epidemiológico. An Med Intern (Madrid) 2004; 21:215-22.
- Rodríguez Barrientos R. Prevención y control de la TB: papel del médico de familia en la Comunidad_de_Madrid.Disponible_en_<http://www.aspb.es/uitb/DOCS2/Dr%20Ricardo%20Rodríguez;%20Bcn%20Tb%20Taller%202007.pdf>. Consultado, 30/12/2007.
- Alcaide J, Romero MA, Sabaté S, Gómez J, Altet MN: Tuberculosis. Evaluación de los objetivos del Plan de Salud de Cataluña para el año 2000. Med Clin (Barc) 2003; 121(Supl. 1):106-11.
- J Montes, G Rey, A Mediero, E, Gare, A González, V de Campo. Trends and costs of hospitalizations for tuberculosis in Galicia, Spain. Rev Clin Esp 2004; 218(Supl. I):148.
- García de la Vega M, Blanco A, Uriel B, Sande M, Castro M. Adecuación de los ingresos hospitalarios por tuberculosis mediante AEP en el Complejo Hospitalario de Orense. Medicina Preventiva 2001; 7(3):5-9.
- Gare E, Felpeto I, del Campo V, Montes J, Gambón F, González-Fernández A. Eje IL-12/INF- en pacientes infectados por Mycobacterium tuberculosis. Inmunología 2005; 24 (Supl. I):163-4.
- Curros Enríquez M. Na tumba de Rosalía. En: Aires da Miña Terra e outros poemas. Galaxia: Vigo, 1983. p.283.
- Barreiros C. Don Manuel Murguía, en la voz de su hija Gala. En Galicia Inmigrante, A Coruña, diciembre 1955; Año II: p.18. Citada en González Montes Y. El mecanismo crítico-creador y el caso de Rosalía de Castro. Disponible en: http://www.cvc.cervantes.es/obref/aih/pdf/09/aih_09_2_007.pdf. Consultado 30/12/2007).

Imágenes en medicina

Varón de 77 años,
que presenta neumonías de repetición.

En la anamnesis dirigida refiere
regurgitación frecuente de alimentos.

Se realiza tránsito esófagogastroduodenal
(foto).

Diagnóstico: divertículo de Zenker



Milagros Peña Zemsch, Fátima Paz Fuentes
Complejo Hospitalario Xeral - Calde, Lugo

Normas de publicación

GALICIA CLÍNICA evaluará para su publicación trabajos médicos relacionados preferentemente con la Medicina Interna y sus subespecialidades, y/o con problemas médicos prevalentes en nuestra comunidad autónoma. Se podrán publicar trabajos en castellano, gallego, inglés y portugués.

La revista presenta las siguientes secciones:

Editoriales

Habitualmente encargados por la dirección de la revista. Su extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y quince citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de dos.

Revisiones

Habitualmente encargadas por la dirección de la revista. La extensión máxima recomendada del texto es de 20 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 6 figuras y 6 tablas, y un máximo de 50 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de tres.

Originales

Trabajos de investigación sobre cualquier aspecto médico. La extensión máxima es de recomendada del texto es de 14 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 5 figuras y 5 tablas, y un máximo de 30 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de ocho.

Originales breves

Trabajos de investigación que por sus características no precisan un mayor espacio. Su extensión máxima será de 6 páginas de 30 líneas, 3 figuras, 3 tablas y 20 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de seis.

Notas clínicas

Descripción de casos clínicos de excepcional interés. El número máximo de firmantes será de cuatro.

Cartas al director

Comentarios, opiniones u observaciones sobre los diversos trabajos publicados con anterioridad en la revista. La extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y diez citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de cuatro.

Preguntas clínicas

En esta sección se tratará de responder de forma concreta y sucinta a preguntas clínicas concretas que, bien han motivado una controversia, o cuestionan actitudes arraigadas en la práctica diaria. La extensión máxima será de 3 páginas de 30 líneas, dos figuras y dos tablas y 15 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de dos.

Imágenes médicas

Imágenes curiosas, insólitas o demostrativas. Se acompañarán con un texto breve, de aproximadamente 15 líneas. El número máximo de firmantes será de dos.

Resúmenes de Tesis doctorales

Elaborados por el autor, describirán el trabajo realizado; su extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas. Debe incluirse un apéndice con los datos correspondientes a Universidad, departamento, director de la tesis y fecha de presentación.

Otros

La dirección de la revista considerará para su publicación cualquier artículo relacionado con la medicina en cualquier aspecto, aunque no se incluya exactamente

dentro de los supuestos anteriores. En este caso se recomienda antes de su envío contactar con la dirección para acordar las características del mismo.

La estructura general de los trabajos será la tradicional: resumen (en el idioma original y en inglés), palabras clave, introducción, material y método, resultados, discusión y bibliografía. Las figuras y tablas irán en archivo aparte. Se recomienda el empleo de los programas más habituales (Ej., Word, Excel) tanto para el texto como para las tablas. En el caso de las figuras o imágenes se enviarán como PDF o como archivo de imagen (jpeg o similar) con una resolución de 300 ppp. a tamaño de impresión definitivo.

Los trabajos reunirán los requisitos de uniformidad habituales en revistas biomédicas. Dichos requisitos se pueden consultar en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated October 2007", disponible en www.icmje.org.

Se recomienda encarecidamente leer dicho artículo y seguir fielmente sus indicaciones a la hora de redactar el trabajo a enviar.

Para el envío de originales se ha habilitado un formulario en la página web www.galiciaclinica.info. El sistema confirmará la entrega y permitirá consultar el estado del manuscrito. No se aceptarán originales enviados por otros métodos.

Los trabajos publicados serán propiedad de GALICIA CLÍNICA, cediendo los autores todos los derechos sobre la misma.

TÉN
HÁBITO
DE FUMAR?

NON,
DOUTOR,
EU FUMO
DE
PAISANO!



Esta é a nosa mellor ferramenta para coidar de ti.

Os **médicos internistas** tratamos ás persoas de idade avanzada con patoloxías crónicas, a quen ten varias doenzas en diferentes órganos do corpo, a persoas con SIDA e outras doenzas infecciosas...

Os Internistas temos unha visión global do enfermo, e facilidade para coordinar un tratamento en equipo.

Pero, para coidar de ti, sabemos que a mellor ferramenta da que dispoñemos é algo tan simple como escoitarte.



www.meiga.info