

REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 11 - Nº 1 - 2001

INCLUIDA EN EL INTERNACIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

Editorial

Salud y seguridad alimentaria

GUILLERMO FERNÁNDEZ VARA

11

Originales

Valoración de la intervención farmacéutica en la prevención de interacciones entre medicamentos

MARTÍNEZ PENELLA M, ORVIZ SUÁREZ M T, LÓPEZ GUERRERO F, MONTESINOS ORTÍ S, SALINAS ALEMANY E, RAUSELL RAUSELL V J, MIRA SIRVENT M C

12

Hipersensibilidad a penicilinas

SOARES H C, TORRE J

19

Uso profiláctico de antibióticos en el Servicio de Cirugía de un Hospital General en el Perú

NIETO ROJAS E, ZEGARRA CONDORI J, JUÁREZ EYZAGUIRRE J

36

Solución de enalapril para utilización en pediatría

MARTÍNEZ ATIENZA J, VALDIVIA HEREDIA M L, ATIENZA FERNÁNDEZ M

43

Uso de medicamentos prescritos y retraso de la consulta médica por automedicación, en los pacientes adultos mayores

RAMÍREZ C, DOMEQ C, ESCOBAR C

49

Estudio de utilización de antibióticos en un Hospital Pediátrico mexicano

GONZÁLEZ VELASCO J M, VISO GUROVICH F

58

Estudio de la utilización thiopental y fentanyl en pacientes geriátricos

RUIZ RODRÍGUEZ M M, NIETO MONTEAGUDO C, RODRÍGUEZ CRESPO Y, LUIS CAÑIZARES L E, RODRÍGUEZ CALDERÓN A M

65

Intoxicações por medicamentos em hospital referência de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil - 1992 a 1996

RODRIGUES E F, CAMPOLINA D, PERINI E, STARLING S M

72

REVISTA DE LA O.F.I.L.

Director

Javier Liso Rubio

Subdirectora

M^º José Estepa Alonso

Secretario de Redacción

Juan Francisco Rangel Mayoral

Comité Editorial

Zully Moreno de Landívar. BOLIVIA

Edith Flores. BOLIVIA

Micheline M.M. de A. Meiners. BRASIL

M^º Jesús Martínez Tutor. ESPAÑA

G. Solís Chavarín. MÉXICO

Blas A. Vázquez. PARAGUAY

Yaritza Castillo Díaz. VENEZUELA

Comité de Redacción

F. Zaragoza García. ALCALÁ DE HENARES

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. ÁVILA

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Rivas Sala. BARCELONA

J.J. Urende Haro. DON BENITO

Lourdes Santos Miranda. ELVAS (Portugal)

M^º J. Faus Dader. GRANADA

F. Martínez Romero. JAÉN

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

B. Del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

M.C. Martí Bernal. MADRID

J.M. González de la Riva L. PAMPLONA

J. Bautista Paloma. SEVILLA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuela Martínez Camacho. TOLEDO

F. Selma Medrano. VALENCIA



La Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana (O.F.I.L.) surge en España en diciembre de 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización (O.F.I.L.) es la única que reúne a los farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los «curricula» académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

JUNTA DIRECTIVA **de la Organización de Farmacéuticos** **Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)**

Presidenta

Zully Moreno de Landívar
Padilla, 349
Tel. (591) 64 - 5 45 55
Fax (591) 64 - 5 20 90
Sucre - Bolivia
E-mail: landiv@mara.scr.entelnet.bo

Vicepresidenta

Yaritza Castillo Díaz
Apartado Postal 48030
Los Chaguaramos
Tel. y Fax (582) 662 86 82
Caracas, Venezuela

Secretaria General

Edith Flores Giráldez
Calle 7 nº 1777. Barrio Gráfico
Tel. (591) 02 - 21 24 25
La Paz - Bolivia

Tesorera

María Eugenia Delgado de Vera
Raúl Fernández de Córdova, 71
Tel. (591) 64 - 4 50 91
Sucre - Bolivia

Presidente anterior

Guadalupe Solís Chavarrín
Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa
C.P. 06140
México, D.F.
Tel. y Fax Casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsa.com.mx
ofisolis@spin.com.mx

EXPRESIDENTES

Guadalupe Solís Chavarín

Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa. C.P. 06140
México, D.F.
Tel. y Fax casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsacom.mx
ofilsolis@spin.com.mx

Alberto Herreros de Tejada

Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, Km. 5400
28041 Madrid, España
Tels. (34) 91 390 80 59 / 91 390 80 97
Fax (34) 91 390 80 67
E-mail: aherreros@hdoc.insalud.es

Luz Milagros Gutiérrez

Escuela de Farmacia.
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico
PO BOX 365067 00936-5067 San Juan,
Puerto Rico
Tel. (787) 758 25 25 ext. 5330, 5301
Fax (787) 754 69 95
E-mail: lgutierrez65@hotmail.com

Ana María Menéndez

Costa Rica 4550 - 1º piso Departamento 4
Buenos Aires, Argentina
Tel. y Fax (541) 483 305 83
E-mail: aname@datamarkets.com.ar

Teresa Catalina Domecq Jeldres

Rosembluth 1014 - Sector 7
Santiago de Chile
Tel. y Fax (562) 777 94 14
E-mail: cdomecq@uach.cl

José Aleixo Prates e Silva

Caixa Postal 572
Natal-Brasil 59022-970
Tel. res. (84) 219 21 93
Cel. (84) 982 89 12
Fax (84) 219 21 93
E-mail: farmacia@unp.com.br

Joaquín Ronda Beltrán

Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan N. 8
03002 Alicante, España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
Tel. Hospital mañanas (34) 965 938 218
E-mail: j.ronda.000@recol.es
j.ronda@meditex.es

Antonio Iñesta García

Profesor Asociado de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/ Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid, España
Tel. (34) 91 38 77 853
Fax (34) 91 38 77 868
E-mail: aimesta@isciii.es

DELEGADOS

Argentina

Hugo Carriles
Ramón Carrillo 737, C.P. 1706
Buenos Aires, Argentina
Tel. (541) 659 68 73
Fax (541) 334 84 24
E-mail: hcarriles@trinidad.com
anfevi@sinectis.com.ar

Bolivia

Victoria de Urioste
Edif. Mcal. Ballivian piso 15
Casilla 6418
Tel. (591) 02-320260
La Paz - Bolivia

Brasil

Micheline Marie M. de A. Meiners
SQN 416 Bl 'J', Apartado 202
C.P. 70879-100, Brasilia-DF, Brasil
Tel. y Fax (556) 13 40 81 64
E-mail: michelinemeiners@zaz.com.br
micheline@conectanet.com.br
cebrim@cff.org.br

Colombia

Martha Nelly Cascavita
Fundación Clínica Shaio
Farmacia
Av. 54 nº 104-50, Santafe de Bogotá.
Colombia
Tel. (571) 2714-941
E-mail: farmshaio@yahoo.co

Costa Rica

Sonia Cruz Vega
Jefe de Sección Farmacia
Dirección Técnica de Servicios de Salud
Apartado 161-2200 Coronado
Tels. (506) 295 2137 - (506) 295 2288
Fax (506) 223 4959
Celular (506) 381 2515

Cuba

Caridad de los Angeles Sedeño
Argilagos
Facultad de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
San Lorenzo y L. Vedado
Ciudad de La Habana, Cuba
Tels. (537) 78 35 42 / 70 76 11 / 79 27 84
Fax (537) 33 68 11
E-mail: ffarm@comuh.uh.cu
ffarm@nova.uh.cu
carv@ital.uh.cu

Chile

Alma Belmar Herrera
C/ Juan Moya Morales, 990, 1 Ñuñoa
Santiago de Chile, Chile
Tels. (562) 364 05 54 / 350 72 67
Fax (562) 350 75 71
E-mail: almabh@entelchile.net
almabh@hotmail.com

Ecuador

Marco Antonio Dehesa González
Lugo, 327 entre Lérica y Ladrón de Guevara
La Floresta, Quito
Ecuador
Tel. (593) 22 27 113
Fax (593) 25 07 653
E-mail: bolrod@uiio.satnet.net

España

M^º Jesús Martínez Tutor
Jefe del Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro
Autonomía de la Rioja 3
26004 Logroño, España
Tel. (349) 41 29 45 75
Fax (349) 41 29 45 14
E-mail: m.martinez.000@recol.es
farmacia@hsanmillan.es

Guatemala

Anne Marie Liere de Godoy
3ra. Calle 6-47 Zona 1
Antigão Edif. Facultad de Farmacia
Ciudad de Guatemala, Guatemala
Tels. (502) 230-0530 / 230-0184
Fax (502) 253-9905
E-mail: amlgodoy@infovia.com.gt

Honduras

Narda Madariaga de Nazar
Residencial Lomas de Sta. Lucía, Km. 6.
Ctr. Valle de Anyele
Tegucigalpa, Honduras
Tel. y Fax (504) 32 59 36

México

Ricardo Oropeza Cornejo
Río Ometepc, 5. Col. Colinas del Lago
Cuautilán Izcalli, C.P. 54744
Estado de México
Tel. (52) 5230 81 75
E-mail: roropeza@abchospital.com

Nicaragua

Julia Casaya de Rocha
Colegio Farmacéutico de Nicaragua
Altamira D Este, 52, Apartado Postal 2221
Managua, Nicaragua
Tel. (505) 266 46 50

Panamá

Hildauro Acosta de Patiño
Apartado Postal 10816, Estafeta Universitaria
República de Panamá, Panamá
Tel. y Fax (507) 223 85 30
Tel. particular (507) 212 33 71
Tel. móvil 614 9255
E-mail: hiacosta@cwpanama.net

Paraguay

Blas A. Vázquez Fleitas
Bertoni, 553, P.O. Box 935
Asunción, Paraguay
Tels. ofic. (595) 21 50 71 31 / 21 50 33 89
Fax ofic. (595) 21 50 85 83
Tel. particular (595) 21 60 18 43
E-mail: droital@pla.net.py

Perú

José R. Juárez Eyzaguirre
Los Tulipanes K. 7, Urb. Sirius. Lima 12
La Molina, Perú
Tel. (511) 495 35 72
Fax (511) 328 47 41
E-mail: d130037@unmsm.edu.pe
unmsm.farmacotecnia@mailexcite.com

Portugal

Jorge Aperta
Serviços Farmacêuticos
Hospital Sousa Martins
Av. Rainha Dª Amélia, 104.- 6301-857 Guarda
Tel. 27120036
Fax 271200339
E-mail: servfarm@hsmguarda.min-saude.pt

República Dominicana

Altagracia Méndez
Avenida 27 de Febrero, 287
Don Bosco, Santo Domingo
República Dominicana
Tel. (180) 9683 5712

El Salvador

Salvador Castillo Arévalo
Vice-rector de la Universidad de El Salvador
Facultad de Farmacia, San Salvador
El Salvador
E-mail: sarevalo@bib.uses.edu.sv

Uruguay

Mª Esther Píriz
Hospital Sanatorio Español Servicio de
Farmacia
Garibaldi 1729
Uruguay
E-mail: mpiriz@adinet.com.uy

Venezuela

Yaritza Castillo Díaz
Apartado Postal 48030
Los Chaguaramos
Caracas, Venezuela
Tel. y Fax (582) 662 8682

Director de la Revista

Francisco Javier Liso Rubio
Jefe Servicio Farmacia
Hospital Infanta Cristina
Avda. Elvas, s/n.
06080 Badajoz
España
Tel. y Fax 34-924-21 81 13
E-mail: jlisor@sefh.es

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Francisco Javier Liso Rubio

Director de la Revista O.F.I.L.

Jefe Servicio Farmacia

Hospital Regional Universitario Infanta Cristina

Avda. de Elvas, s/n.

06080 Badajoz, España

Tel. y Fax 34-924-21 81 13

E-mail: jlisor@sefh.es

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

Impresión:

Tecnigraf, S.A.

Tel. 924 28 60 06

Badajoz

EDITORIAL

- 11 Salud y seguridad alimentaria
GUILLERMO FERNÁNDEZ VARA

ORIGINALES

- 12 Valoración de la intervención farmacéutica en la prevención de interacciones entre medicamentos
MARTÍNEZ PENELLA M, ORVIZ SUÁREZ M T, LÓPEZ GUERRERO F, MONTESINOS ORTÍ S, SALINAS ALEMANY E, RAUSELL RAUSELL V J, MIRA SIRVENT M C
- 19 Hipersensibilidad a las Penicilinas
SOARES H C, TORRE J
- 36 Uso profiláctico de antibióticos en el Servicio de Cirugía de un Hospital General en el Perú
NIETO ROJAS E, ZEGARRA CONDORI J, JUÁREZ EYZAGUIRRE J
- 43 Solución de enalaprilato para utilización en pediatría
MARTÍNEZ ATIENZA J, VALDIVIA HEREDIA M L, ATIENZA FERNÁNDEZ M
- 49 Uso de medicamentos prescritos y retraso de la consulta médica por automedicación, en los pacientes adultos mayores
RAMÍREZ C, DOMEQ C, ESCOBAR C
- 58 Estudio de utilización de antibióticos en un Hospital Pediátrico mexicano
GONZÁLEZ VELASCO J M, VISO GUROVICH F
- 65 Estudio de la utilización de tiopental y fentanyl en pacientes geriátricos
RUIZ RODRÍGUEZ M M, NIETO MONTEAGUDO C, RODRÍGUEZ CRESPO Y, LUIS CAÑIZARES L E, RODRÍGUEZ CALDERÓN A M
- 72 Intoxicações por medicamentos em hospital referência de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil - 1992 a 1996
RODRIGUES E F, CAMPOLINA D, PERINI E, STARLING S M

EDITORIAL

- 11 Health and safety in food
GUILLERMO FERNÁNDEZ VARA

ORIGINALES

- 12 Evaluation of pharmaceutical intervention in the prevention of interactions among drugs
MARTÍNEZ PENELLA M, ORVIZ SUÁREZ M T, LÓPEZ GUERRERO F, MONTESINOS ORTÍ S, SALINAS ALEMANY E, RAUSELL RAUSELL V J, MIRA SIRVENT M C
- 19 Hypersensitivity reactions to penicillins
SOARES H C, TORRE J
- 36 Prophylactic usage of antibiotics at the Surgery Service of a Main Hospital in Perú
NIETO ROJAS E, ZEGARRA CONDORI J, JUÁREZ EYZAGUIRRE J
- 43 Enalapryl solution for use in pediatrics
MARTÍNEZ ATIENZA J, VALDIVIA HEREDIA M L, ATIENZA FERNÁNDEZ M
- 49 Use of prescribed drugs and delay in the medical consultation caused by self-medications among elderly patients
RAMÍREZ C, DOMECQ C, ESCOBAR C
- 58 Antibiotics Utilization Study Expressed in Daily Defined Doses/100 stay-day in the Hospital del Niño DIF-Hidalgo. México
GONZÁLEZ VELASCO J M, VISO GUROVICH F
- 65 Study on thiopental and fentanyl use in geriatric patients
RUIZ RODRÍGUEZ M M, NIETO MONTEAGUDO C, RODRÍGUEZ CRESPO Y, LUIS CAÑIZARES L E, RODRÍGUEZ CALDERÓN A M
- 72 Drugs related poisoning in a referral Hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil 1992-1996
RODRIGUES E F, CAMPOLINA D, PERINI E, STARLING S M

editorial

Salud y seguridad alimentaria

Estamos asistiendo en los últimos meses en Europa a lo que, a mi juicio, es el inicio de un nuevo tiempo en materia de salud y seguridad alimentaria.

Se está produciendo una amplia reflexión colectiva que, aunque apresurada, va a suponer un cambio profundo en las estrategias alimentarias.

El consumidor está reaccionando frente a lo que entiende como un riesgo en relación con la crisis por el denominado mal de las vacas locas, siendo esta reacción no desproporcionada, sino acorde con un temor frente a algo de lo que no se conoce todo y todas sus consecuencias.

Ante esta situación creemos que se debe plantear el futuro tomando como base la transparencia en la información y el principio de precaución.

Este futuro se debe apoyar en algunas cuestiones esenciales. Por un lado, el autocontrol en relación con la calidad y la seguridad. Cada vez es más importante que hacer las cosas bien apetezca tanto si te controlan e inspeccionan como si no, tanto si te controlan más como si lo hacen menos. Ese tránsito en la mentalidad de la Administración policía-sociedad a controlar a la Administración colaboradora-sociedad autocontrolada es una de las claves del futuro.

Otro de los aspectos básicos es el referido a la trazabilidad de los productos. Sólo a través de un compromiso de todos los agentes que intervienen, productores, transformadores, distribuidores, vendedores es posible hablar de trazabilidad y por ende de seguridad.

El consumidor del Siglo XXI debe saber no como en el Siglo XX la marca de lo que le alimenta, sino su trazo. De dónde viene, por dónde pasó y cómo llegó hasta él.

Sería triste que ante un tiempo nuevo en el que todo es posible, donde no tenemos más límites que nuestra imaginación y creatividad, donde los ciclos de innovación tecnológica cada vez más cortos nos permiten soñar con lo imposible, nos encontráramos con que somos incapaces de entender que después de lo que estamos viviendo en Europa, que es un problema de salud, económico y social, hay que extraer conclusiones muy serias.

En esta reflexión colectiva desde la revista O.F.I.L. sugiero una apuesta intelectual clara de los que nos movemos en el entorno de la salud para lograr lo que aún siendo evidente no es fácil de conseguir: el cambio de lo formal por lo principal, de lo estético por lo ético, de lo accesorio por lo importante.

GUILLERMO FERNÁNDEZ VARA

Consejero de Sanidad y Consumo
de la Junta de Extremadura

Valoración de la intervención farmacéutica en la prevención de interacciones entre medicamentos

Rev. O.F.L.L. 2001, 11; 1: 12-18

MÓNICA MARTÍNEZ PENELLA*, MARÍA TERESA ORVIZ SUÁREZ*, FRANCISCO LÓPEZ GUERRERO**, SANTIAGO MONTESINOS ORTÍ*, ELÍAS SALINAS ALEMANY***, VÍCTOR JOSÉ RAUSELL RAUSELL***, MARÍA DEL CARMEN MIRA SIRVENT****

*Licenciada en Farmacia. Residente en Farmacia Hospitalaria

**Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria

***Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutico Adjunto

****Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital Santa María del Rosell.

Este estudio fue presentado de forma resumida como comunicación al XLIV Congreso de la SEFH. Pamplona 1999.

Resumen

Las interacciones entre fármacos son un hecho frecuente en los tratamientos de los pacientes hospitalizados, capaz incluso de producir reacciones yatrogénicas, motivo por el cual pusimos en marcha un programa de identificación y notificación de interacciones entre medicamentos. Tras varios meses de funcionamiento se llevó a cabo una valoración de la aceptación de dicho programa. Se realizó un estudio prospectivo de un mes de duración (mayo 1999). Al validar la ficha farmacoterapéutica de cada paciente el sistema informático alerta de la interacción detectada, la cual es comunicada al médico responsable mediante un impreso elaborado a tal efecto. Durante los tres días posteriores se realizó un seguimiento de las recomendaciones emitidas. Se mandaron 83 notificaciones correspondientes a 18 tipos de interacciones. Tres fármacos, digoxina, teofilina, y acenocumarol, representaron el 95% de las interacciones detectadas. El grado de aceptación de las recomendaciones emitidas fue del 70%. La detección de interacciones permite al farmacéutico participar en el cuidado del paciente obteniéndose un uso más seguro de los medicamentos.

Palabras clave: *interacciones entre medicamentos. Programa de detección. Grado de aceptación. Teofilina. Digoxina. Acenocumarol.*

Correspondencia:
Paseo Alfonso XIII, 61
30203 Cartagena
(Murcia)

Evaluation of pharmaceutical intervention in the prevention of interactions among drugs

Summary

In some cases iatrogenic reactions in hospital patients are due to drug interactions. By this reason we established a program which let us identify and reportly to physicians the detected interactions. After many working months we designed a study to evaluate the program impact. In may 1999 we conducted a prospective study. Previus to validate the pharmacotherapeutic profile, computerized unit dose dispensing program looks for the selected interactions. The detected interactions were notified to the clinician with the recommendations made by the pharmacist in order to avoid the clinical significance interactions. During the next three days we started to evaluate the impact of our communications. We sent 83 reports and we identified 18 interaction types. Only three drugs (digoxin, theophylline and acenocumarol) mean 95% of the detected interactions. Our recommendations were highly accepted (70%). We conclude that this detection system of interaction let the pharmacist join the patient's care, and obtain a safety drugs use.

Key words: *drug interactions. Detection program. Acceptance. Theophylline. Digoxin. Acenocumarol.*

Introducción

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que experimenta un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos (1). En toda interacción hay un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como desencadenantes de la interacción (2).

Existen numerosas interacciones entre los medicamentos, pero hay algunas con mayor significación clínica que otras. Las interacciones que más preocupan son las que tienen unas consecuencias perjudiciales por un incremento de los efectos adversos o por una disminución de la actividad terapéutica.

La aparición de una interacción no se produce de una manera constante (3), ya que son muchos los factores que pueden influir, unos dependientes de los fármacos y otros de las características y situación del paciente (como la edad, tratamientos crónicos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática). Se ha demostrado que existe una relación exponen-

cial entre el número de medicamentos prescritos y el porcentaje de pacientes que sufren los efectos de una interacción medicamentosa (4).

Las interacciones de medicamentos constituyen una de las ocho categorías de problemas relacionados con medicamentos identificadas por Strand y colaboradores (5). Además en nuestra opinión la posibilidad de aparición de morbilidades relacionadas con medicamentos a consecuencia de las interacciones son eventos predecibles y por lo tanto prevenibles, con una adecuada intervención farmacéutica.

Las posibilidades que nos brinda el sistema informático de dispensación por Dosis Unitarias y la oportunidad de realizar acciones, dentro de las limitaciones presentes en nuestro medio, que contribuyan a mejorar la farmacoterapia de los pacientes ingresados en nuestra institución, son lo que nos animó a poner en marcha un programa de identificación y posterior comunicación, al facultativo responsable, de una serie de interacciones previamente seleccionadas y consideradas con significación clínica (6, 7).

Tras varios meses de funcionamiento del programa nos planteamos valorar la intervención farmacéutica sobre las diferentes interacciones que aparecieron.

Así pues el objetivo de nuestro estudio fue la cuantificación de las interacciones comunicadas con significación clínica y la medición del grado de aceptación de las recomendaciones formuladas.

Material y Método

Se realizó un estudio prospectivo de un mes de duración (mayo de 1999) en el Hospital Santa María del Rosell. Se incluyeron en el estudio 9 unidades de enfermería con 270 camas. Se excluyeron las unidades de enfermería de Ginecología, Obstetricia y las de Pediatría, por no encontrarse ubicadas físicamente en el hospital.

Se valoraron las interacciones previamente seleccionadas y consideradas clínicamente significativas diseñándose un impreso de estas para comunicarlas al médico responsable. Este impreso contiene datos de identificación y ubicación del paciente, información sobre la interacción detectada y recomendaciones sobre la misma (8-10).

Para la detección de interacciones se utilizó el programa informático de dispensación por dosis unitarias de Land Tools en el que se introdujeron los datos de las interacciones seleccionadas. Al detectar una interacción entre dos medicamentos el sistema avisa al validar la orden médica introducida, procediéndose a rellenar y enviar el impreso a las unidades de hospitalización con los carros de medicación.

Tras el envío de las notificaciones, se realizó un seguimiento de las siguientes órdenes de tratamiento recibidas en el servicio, para valoración del grado de aceptación de las recomendaciones emitidas. De las notificaciones que no se obtuvo una respuesta clara en las siguientes órdenes médicas se realizó una revisión de la historia clínica en planta a los tres días de haber mandado el impreso; con ello pretendimos ver si hubo modificaciones no detectadas desde el

Servicio de Farmacia como la monitorización de ciertos fármacos, espaciar la administración de los medicamentos, etc.

Para analizar los resultados se creó una base de datos en Excel 97 en la que se incluyó nombre del paciente, edad, sexo, fecha de notificación, tipo de interacción, respuesta a la notificación y servicio que trató al paciente.

Se consideró aceptación a nuestras recomendaciones lo siguiente:

- Monitorización de un fármaco.
- Control por hematología (al llegar a un acuerdo previo con este servicio sobre las interacciones del acenocumarol con otros fármacos).
- Espaciar la administración de los fármacos.
- Modificación de dosis o retirada de algún fármaco.

Otro requisito para considerarse aceptación fue que la respuesta estuviera dentro de los tres días siguientes a la notificación.

Se consideró no aceptación cuando no hubo ninguna respuesta positiva a las recomendaciones a los tres días de haber mandado la notificación.

Se consideró dudoso cuando el paciente fue dado de alta o éxitus antes de los tres días siguientes de mandar el impreso o si existían dudas de que la notificación hubiera llegado al médico o si había sospecha de que la retirada o cambio de un medicamento por otro se debiera a causas no relacionadas con las interacciones.

Resultados

Durante el periodo de estudio se mandaron 83 notificaciones de interacción de un total de 981 pacientes ingresados, por lo que la prevalencia (suponiendo que cada paciente llevase sólo una interacción) fue de 0.08 (8%).

De los 50 tipos de interacciones con significación clínica previamente seleccionadas, el análisis de los resultados nos muestran que sólo aparecieron 18. En la tabla número 1 se detallan

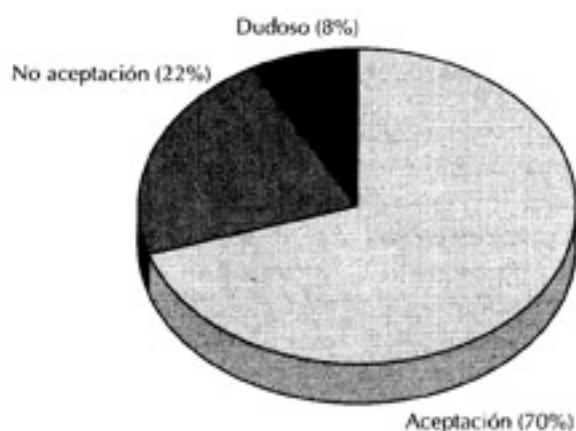
TABLA 1

Tipo de interacción detectada y grado de aceptación de las interacciones detectadas

Interacción	ACEPTADO	NO ACEPT.	DUDOSO	TOTAL	ACEPT (%)
ACENOCUMAROL-AMIODARONA	8	0	0	8	100
ACENOCUMAROL-ASPIRINA	1	0	0	1	100
ACENOCUMAROL-CIPROFLOXACINO	2	0	0	2	100
ACENOCUMAROL-GLIBENCLAMIDA	2	0	1	3	66,7
ACENOCUMAROL-GLICAZIDA	0	0	1	1	0
ACENOCUMAROL-LEVOTIROXINA	1	0	0	1	100
ACENOCUMAROL-OMEPRAZOL	9	0	0	9	100
ACENOCUMAROL-TIAMAZOL	1	0	0	1	100
CAPTOPRILLO-ALOPURINOL	0	0	1	1	0
DIGOXINA-AMIODARONA	12	4	1	17	70,6
DIGOXINA-ANTIACIDOS	2	1	0	3	66,7
DIGOXINA-RIFAMPICINA	1	0	0	1	100
DIGOXINA-SUCRALFATO	3	0	0	3	100
DIGOXINA-VERAPAMILO	0	2	1	3	0
FENITOINA-OMEPRAZOL	2	1	0	3	66,7
TEOFILINA-CIPROFLOXACINA	12	9	2	23	52,2
TEOFILINA-ERITROMICINA	1	1	0	2	50
TEOFILINA-FENITOINA	1	0	0	1	100
TOTAL	58	18	7	83	69,9

FIGURA 1

Grado de aceptación global



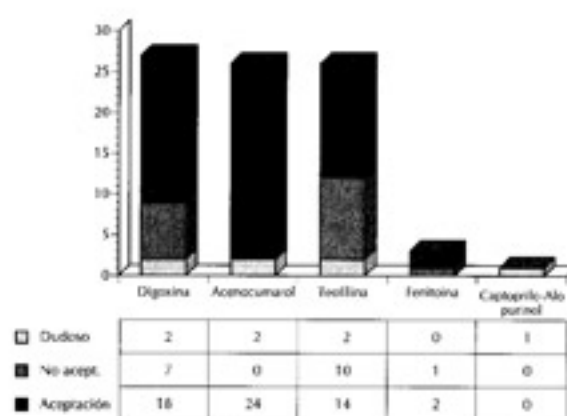
las interacciones detectadas y el grado de aceptación para cada una de ellas.

En la figura número 1 se esquematiza el grado de aceptación global de las interacciones objeto de estudio.

En la figura número 2 se muestra la acepta-

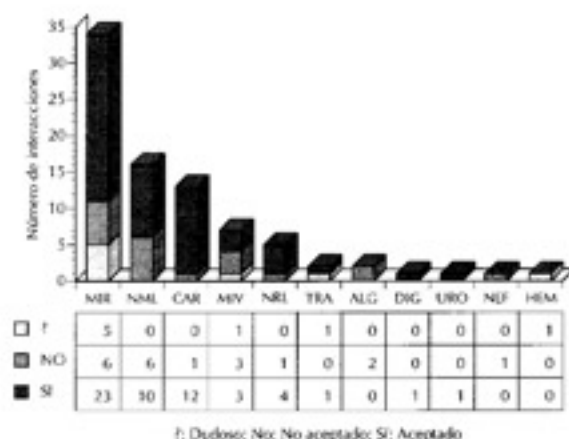
FIGURA 2

Aceptación por fármacos



ción por fármacos seleccionados. De todas estas interacciones las más frecuentes fueron las que implicaban a digoxina (32.5%), teofilina (31.3%) y acenocumarol (31.3%). También se dieron otras con fenitoina (3.6%) y una con captoprillo - alopurinol (1.2%). El resto de las interacciones seleccionadas, como las que

FIGURA 3
Resultados por Servicios



implicaban a los antirretrovirales y ciclosporina no aparecieron durante el periodo de estudio.

Los servicios a los que se les enviaron las notificaciones de interacciones fueron Medicina Interna (MIR), Neumología (NML), Cardiología (CAR), Medicina Intensiva (MIV), Neurología (NRL), Traumatología (TRA), Alergología (ALG), Digestivo (DIG), Nefrología (NEF), Hematología (HEM) y Urología (URO).

En la figura número 3 se muestran los resultados obtenidos por servicios.

La distribución de todas las notificaciones enviadas y su grado de aceptación por servicio se muestra en la tabla número 2.

Discusión

Analizando los resultados se puede observar que la interacción más frecuente, teofilina-ciprofloxacino con un 27.7% de las notificaciones, tiene uno de los grados de aceptación más bajos (52.2%). Esta interacción es muy habitual en enfermos con infección respiratoria asociada a EPOC (11). El ciprofloxacino es una fluorquinolona muy utilizada en la neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial y exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas (12,13). Debido a que el ciprofloxacino es un inhibidor enzimático del citocromo P-450 (2), el aclaramiento de otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica se ve reducido, como en el caso de la teofilina, aumentando así los niveles plasmáticos y los efectos adversos de dicho fármaco. Estas alteraciones en la farmacocinética de la teofilina tienen una gran variabilidad interindividual, habiéndose visto incrementos en la concentración entre el 17 y el 254% y disminución en el aclaramiento entre el 18 y 112% (14).

Otra interacción muy frecuente fue digoxina-amiodarona con un 20.5% de las notificaciones y un 70.6% de aceptación. Esta interacción puede provocar un aumento de la toxicidad de digoxina por un mecanismo no establecido (15). El grado de aceptación obtenido fue en su mayoría debido a que los pacientes con estos dos medicamentos tenían monitorizada la digoxina, pudiendo así controlar su toxicidad.

TABLA 2
Grado de aceptación por Servicios

Servicio	Nº Interacciones recibidas	% Interacciones recibidas	% Si	% No	% Dudoso
MIR	34	41	66.6	17.6	14.7
CAR	13	15.7	92.3	7.7	0
DIG	1	1.2	100	0	0
ALG	2	2.4	0	100	0
HEM	1	1.2	0	0	100
MIV	7	8.4	42.8	42.8	14.3
NEF	1	1.2	0	100	0
NML	16	19.3	62.5	37.5	0
TRA	2	2.4	50	0	50
URO	1	1.2	100	0	0
NRL	5	6	80	20	0

El acenocumarol es el anticoagulante más utilizado en España. Debido a su gran variabilidad individual en la respuesta y a las frecuentes interacciones medicamentosas mediante diferentes mecanismos como inducción e inhibición enzimática, modificación de la flora intestinal y competición por la unión a proteínas plasmáticas hacen necesario un seguimiento de este fármaco (16), por todo esto los pacientes tratados con este fármaco están sometidos a un riguroso control hematológico, ajustando la dosis de acenocumarol a los resultados de coagulación obtenidos (17). De las interacciones que implicaban al acenocumarol, las más frecuentes fueron con el omeprazol y la amiodarona con un grado de aceptación ambas de un 100%. Los resultados de aceptación tan elevados se debieron en parte a un acuerdo previo con el Servicio de Hematología acerca de las posibles interacciones del acenocumarol con otros fármacos (2, 16, 18).

Los riesgos de estas dos interacciones más frecuentes son potenciar los efectos del acenocumarol aumentando así el riesgo de producir hemorragias, por eso se debe monitorizar en ambos casos, e incluso si es posible cambiar el omeprazol por un anti-H2.

Aparte de las interacciones anteriores también aparecieron otras aunque con menor frecuencia; como es el caso de fenitoína-omeprazol (3.61%), captoprilo-alopurinol (1.4%), digoxina-rifampicina (1.4%), etc.

En un estudio de esta última interacción se pudo observar cómo la concentración sérica de digoxina descendía desde valores próximos a 3 ng/ml a valores de 0.6, como consecuencia del efecto inductor de la rifampicina, esto se obtuvo aproximadamente al cabo de unos 45 días (19). Con esta situación se demuestra la importancia de conocer el tiempo de evolución de una interacción ya que a veces no se mantiene al paciente el tiempo necesario con la medicación para que se desarrollen los mecanismos que intervienen en la interacción. Esto ocurre sobre todo cuando la interacción es debida a una inducción del metabolismo ya que se necesitan varios días para que esta se produzca (20).

Atendiendo a los resultados obtenidos por servicio, aunque no hay que olvidar que

muchos de los fármacos que se le administran a un paciente y que pueden ocasionar una interacción son prescritos por interconsulta a otro servicio diferente del que se hace cargo del paciente, MIR es el servicio que más notificaciones recibió (41%) con un grado de aceptación de 66.6%; la interacción más frecuente fue la de teofilina-ciprofloxacino (20.58%) seguida de digoxina-amiodarona (17.64%).

El servicio de NML recibió el 19.3% de las notificaciones mandadas con un grado de aceptación de 62.5%. Destaca la interacción entre teofilina-ciprofloxacino alcanzando un 75% del total de las interacciones mandadas a este servicio y su grado de aceptación fue de un 50%.

En el servicio de CAR encontramos un alto grado de aceptación (92.3%). Aquí predominan las interacciones con digoxina y la mayoría de los pacientes que llevan en su tratamiento este fármaco se encuentran monitorizados, por lo que aunque se produzca la interacción con otros medicamentos, no tendremos niveles tóxicos de digoxina ya que se encuentran bajo control.

Hay más servicios que recibieron notificaciones de interacciones aunque en menor cantidad (tabla 2).

Conclusiones

Las interacciones entre medicamentos con significación clínica afectan a un alto número de pacientes hospitalizados y pueden pasar desapercibidas cuando se prescribe un tratamiento, por lo que consideramos de gran utilidad la puesta en marcha de un sistema que pueda detectarlas.

El sistema utilizado es sencillo, rápido y eficaz, siendo la aceptación de las recomendaciones formuladas del 70%.

La interacción más frecuente, teofilina-ciprofloxacino, tuvo un grado de aceptación inferior a la media, por lo que sería conveniente una revisión de la misma.

Con la detección de las interacciones, el farmacéutico participa en el cuidado del paciente y permite un uso más seguro y racional de los medicamentos.

Bibliografía

- (1) McInnes G, Brodie MJ. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. *Drugs* 1988; 36: 83-110.
- (2) De Cos MA, Flórez J. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J, ed. *Farmacología Humana* Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1992: 165-176.
- (3) Hansten P D. *Interacciones de las drogas* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1981: 13-16.
- (4) Cadórniga R. *Interacciones medicamentosas (y otros factores modificadores de la respuesta)*, 1999: 172-197.
- (5) Hepler C D, Strand L M. Opportunities and responsibilities in the pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-543.
- (6) Gilbert D N, Moellening R C, Sande M A. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 29 th ed. USA: Editorial Board, 1999: 129-133.
- (7) Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de especialidades farmacéuticas* 1999. España: Editorial: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1999: 2395-2431.
- (8) Martín Herranz I, Feal Cortizas B, Piñeiro Iglesias MJ, Cuña Estévez B. Detección de interacciones medicamento-medicamento en un sistema de dispensación dosis-día. *Farm Hosp* 1992; 16(3): 168-202.
- (9) Cramer RL. Drug interaction monitoring program in a community hospital. *Am J Hosp Pharm*, 1992; 49: 627-9.
- (10) Crespo Diz CA, Guerrero Serrano E, Sanmartín Fenollera P, Castro Lareo B, Vila Jato JL. Interacciones entre medicamentos: detección precoz mediante un sistema computerizado. *Farm Hosp*, 1992; 16(51): 38-44.
- (11) Crespo Diz CA, Guerrero Serrano E, Vila Jato JL. Ciprofloxacina en infecciones respiratorias: monitorización farmacoterapéutica de interacciones con medicamentos. *Farm Clin* 1992; 9 (5): 74-80.
- (12) Garau J. Papel de las quinolonas en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (s1): 31-35.
- (13) García de Lomas J, Grupo español para vigilancia de patógenos respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (s1): 44-51.
- (14) A.H.F.S. *Drug Information*. American Society of Hospital Pharmacist Inc. Bethesda, 1998: 639-42.
- (15) Rizack, M.A. (Editor). *Compendio de interacciones adversas de medicamentos*. The Medical Letter. 1996.
- (16) Alonso Roca R. Anticoagulación oral en Atención Primaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 1997; Vol.21, nº 4: 89-96.
- (17) Goodman Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 8ª ed. Méjico D.F.: Editorial Médica Panamericana S.A, 1991: 1276-81.
- (18) USP DI. *Información de medicamentos para el profesional sanitario* 2ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 1995: 300-6.
- (19) Venkatesan K. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin. Pharmacokin*, 1992; 22 (1): 47-65.
- (20) Govantes Betes J, Lorenzo Fernández P, Govantes Esteso C. *Manual Normon* 7ª ed. Madrid: Edita Laboratorios Normon S. A. 1999: 397-400.

Hipersensibilidade às Penicilinas

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 1: 19-34

HELENA CRISTINA SOARES*, JOÃO TORRE**

* Farmacêutica. Estagiária de Carreira dos Técnicos Superiores de Saúde - Ramo de Farmácia, Serviços Farmacêuticos, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal

** Tenente Coronel Farmacêutico. Chefe de Farmácia, Serviços Farmacêuticos, Hospital Militar Regional nº 1 - D. Pedro V, Porto, Portugal

Resumo

A hipersensibilidade às penicilinas e antibacterianos lactâmicos beta persiste um importante problema na abordagem do tratamento de determinadas patologias infecciosas.

A penicilina é metabolizada na maior parte (cerca de 95%) no hapteno peniciloil, que conjugado com proteínas endógenas constitui o "determinante major". Os restantes 5% dos produtos de degradação da penicilina são designados por "determinantes minor" e é-lhes atribuída a maior parte das reacções imunológicas imediatas, incluindo o choque anafilático.

Apesar da combinação dos resultados dos testes cutâneos com a história do doente, no que refere a eventuais alergias a penicilinas, identificar eficazmente os doentes com alto ou baixo risco de desenvolvimento de uma reacção de hipersensibilidade à penicilina, ainda não há consenso quanto ao painel de reagentes a usar.

A maior parte dos antibacterianos lactâmicos beta apresenta reacção cruzada à penicilina, embora tal não aconteça com os monobactâmicos.

Em casos de forte historial de alergia à penicilina e necessidade imperiosa de penicilioterapia, a dessensibilização poderá ser uma solução.

Palavras-chave: reacções de hipersensibilidade às penicilinas, determinantes major e minor, choque anafilático, testes cutâneos, reacções cruzadas, dessensibilização.

Hypersensitivity reactions to penicillins

Summary

Hypersensitivity to penicillins and other β -lactam antibiotics remains a significant problem in the treatment of infection diseases.

Penicillin is metabolized in large part (about 95%) into a penicilloyl hapten moiety conjugated to endogenous proteins -is the "major determinant". Other metabolites of penicillin constitute 5% or less are referred to as the "minor determinants", associated to immediated allergic reactions as the anaphylatic shock.

Although the combination of skin testing and definition of penicillin allergy history are effective in identifying patients at high-risk and at low-risk of immediate penicillin reactions, there is no consensus on which skin test reagent panel should be used.

Almost all β -lactam antibiotics show some cross sensitisation, but monobactams have no significant cross- reactivity with the beta-lactams.

Patients who have a strong history of penicillin anaphylaxis and who need penicillin for an overwhelming bacterial infection should be desensitized.

Key-words: *hypersensitivity reactions to penicillin, major and minor determinants, anaphylatic shock, skin tests, cross-reactivity, desensitization.*

1. Introdução

As reacções de hipersensibilidade são uma das reacções adversas mais frequentes às penicilinas nomeadamente, às penicilinas G e V e seus análogos sintéticos. Estes antibacterianos (AB) lactâmicos beta e seus metabolitos possuem grande afinidade para as proteínas e podem induzir reacções de hipersensibilidade ao medicamento, mediadas por mecanismos imunopatológicos e não relacionadas com a sua acção farmacológica. Estas reacções são geralmente de curta duração, reversíveis, maioritariamente dermatológicas, mas podem ser fatais. Entre 1-10% dos tratamentos com penicilina resultam numa reacção adversa, nomeadamente de hipersensibilidade, sendo mais de 3/4 de natureza dermatológica. Reacções sistémicas imediatas ou choque anafilático ocorrem em 1-5 doentes por cada 10.000 tratados com penicilina e 400-800 pessoas morrem por ano nos EUA.

A hipersensibilidade traduz-se numa resposta imunológica inapropriada, que provoca a deterioração dos tecidos. É vulgar afirmar-se que se é "alérgico à penicilina"; todavia, o choque anafilático é a reacção que mais inspira cuidados, na medida em que poderá pôr em risco a vida humana.

2. Reacção imunológica

2.1. Tipos de Reacções Imunológicas

As reacções de hipersensibilidade são produto da interacção entre medicamentos ou seus metabolitos e componentes do sistema imunitário. Segundo *Levine* elas podem ser imediatas, aceleradas ou tardias de acordo com o tempo que levam a manifestar-se. As reacções alérgicas ou de hipersensibilidade induzidas por medicamentos classificam-se segundo *Gell e Coombs*, em 4 tipos de acordo com os diversos mecanismos imunopatológicos, apesar de mais do que um mecanismo poder estar envolvido em simultâneo (ver tabela 1).

As reacções tipo I poderão ser imediatas ou aceleradas. As reacções sistémicas imediatas surgem até 1 hora após a administração de penicilina e são atribuídas essencialmente, aos anticorpos IgE dirigidos contra os determinantes "Minor". As reacções aceleradas ocorrem 1-72 horas após o início da terapêutica com penicilina e estão associadas aos determinantes "Major". No entanto, estas não constituem um perigo imediato com excepção do edema da

TABELA 1

Classificação Immunopatológica das Reacções Alérgicas induzidas por Medicamentos

Classe Immunológica Tipo de Reacção	Anticorpo implicado	Exemplos de Manifestações Clínicas	Mecanismo de Acção
Tipo I- Anafilática (Hipersensibilidade imediate ou acelerada)	IgE	Choque Anafilático Urticária Edema da Laringe Angioedema	Medicamento-hapteno reage com o anticorpo IgE na superfície dos mastócitos e basófilos resultando na libertação de mediadores (histamina e outras aminas vaso/ broncoactivas)
Tipo II- Citotóxica	IgG IgM	Anemia Hemolítica Nefrite Intersticial Granulocitopenia Trombocitopenia	1. Reacção Célula-Hapteno: O medicamento reage com a superfície da célula resultando na formação de um complexo imunogénico e na produção de anticorpos. 2. Reacção Complexo-Imune: O medicamento reage com anticorpos em circulação, formando um complexo que, com o complemento, liga-se a células provocando danos a nível dos tecidos (reacções hematológicas). 3. Reacção Auto-Imune: O medicamento induz a produção de anticorpos contra os eritrócitos.
Tipo III- Complexo Imune	IgG	"Serum Sickness" Vasculite Febre induzida por Medicamentos	Idêntico às Reacções Complexo-Imunes do Tipo II mas não hematológicas
Tipo IV- Mediada por Células (Hipersensibilidade tardia)	-	Dermatite por Contacto Dermatite por Fotossensibilidade	Interacção dos Linfócitos T activados ou sensibilizados com o medicamento-antígeno.
Idiopática	?	Erupções maculopapulares Síndrome Stevens-Johnson Dermatite Esfoliativa	?

laringe que poderá levar à morte por asfixia. As reacções do tipo anafilactóide são semelhantes ao choque anafilático mas não envolvem mediadores imunológicos (anticorpos).

As reacções tipo IV são tardias ou retardadas e surgem 48 horas ou mais após a administração de penicilina.

Frequentemente, os doentes apresentam um número de sintomas característicos de uma ou mais reacções descritas anteriormente.

Nas reacções idiopáticas a incidência de erupções maculopapulares é mais elevada quando se aplica uma terapia à base de ampicilina (5-10%) comparativamente a outras penicilinas (2%).

A causa destas erupções é desconhecida mas não parece ser mediada por IgE.

3. Mecanismos de hipersensibilidade

A sensibilização resulta geralmente duma exposição prévia aos produtos da sua degradação (metabólitos). No entanto, já se registaram reacções de hipersensibilidade imediatas em doentes que foram tratados com penicilina pela primeira vez. Nestes casos, poderá ter havido uma exposição prévia, como por exemplo: resíduos de penicilina em produtos alimentares derivados de animais tratados com o medicamento, tais como o leite e queijo, entre outros.

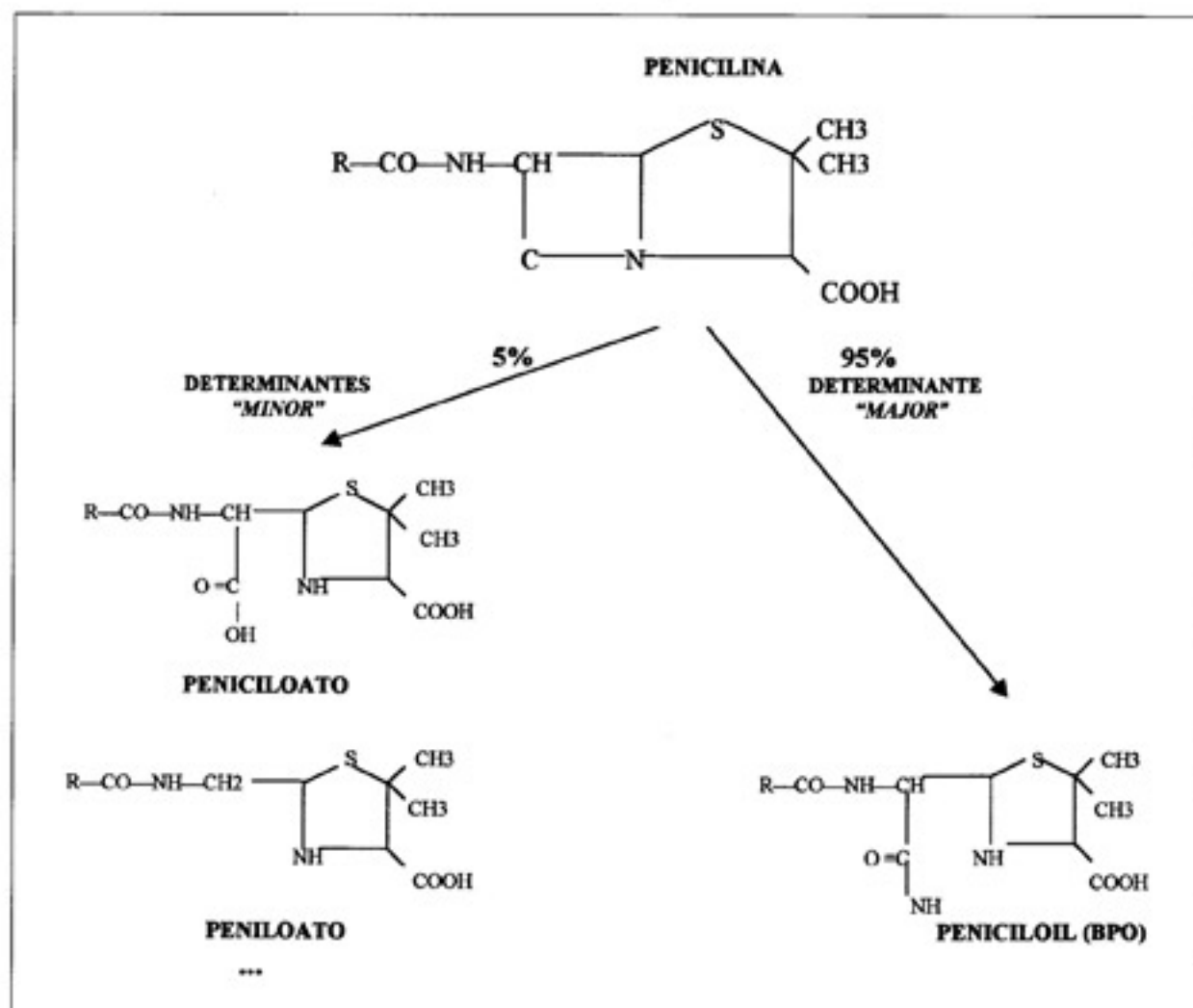
Há que salientar que as preparações comerciais de penicilina podem conter impurezas proteicas de alto peso molecular que, naturalmente, poderão actuar como haptens. Muitas penicilinas, tais como a penicilina G, meticilina, ampicilina, carbenicilina, e ticarcilina, tornam-se mais alergénicas, após algum tempo em solução. Isto resulta da sua própria degradação e conjugação polimérica durante o período de armazenamento, nomeadamente, quando as soluções são armazenadas em altas concentrações à temperatura ambiente.

A penicilina por si, não parece ser imunogénica. No entanto, esta e os seus produtos de degradação formam complexos antigénicos

através de ligações covalentes com proteínas e polipéptidos. Estes produtos são divididos em dois grupos designados por "Major" e "Minor" (ver figura 1):

1. O determinante antigénico "Major" é o benzilpeniciloil (BPO), produto de degradação obtido em maior quantidade, traduzindo cerca de 95% dos produtos de degradação totais da penicilina. Este determinante só ocasionalmente está implicado nas reacções imediatas. Todavia, este é o antigénio responsável pelas reacções aceleradas do tipo I, mediadas pelas IgE. Estas reacções são mais frequentes que as imediatas, mas menos

FIGURA 1
Metabolismo da penicilina



graves. As respostas das IgG e IgM ao determinante "Major" são responsáveis pela anemia hemolítica e doenças mediadas por complexos imunes.

2. Os produtos antigénicos "Minor" são produzidos em menor quantidade traduzindo aproximadamente 5% dos produtos de degradação. Estes determinantes são importantes no desencadear de reacções imediatas, tais como as anafiláticas que são mediadas por IgE. Mais de 90-95% de reacções imediatas parecem ser devidas a estes determinantes denominados MDM ("Minor Determinant Mixtures"). Estes determinantes formam ligações com proteínas contendo cisteína e entre eles podemos referir o benzilpeniciloato, benzilpeniloato, benzilpenamaldil, entre outros. Outros MDM usados em testes cutâneos são produtos de hidrólise alcalina da penicilina e de outros antibacterianos lactâmicos beta.

As referências aos determinantes "Major" e "Minor" dizem respeito somente à quantidade de hapteno disponível para ligações covalentes com proteínas e não à importância imunológica ou clínica de cada hapteno.

Um indivíduo ao ser tratado com penicilina fica exposto a uma série de antígenos e pode apresentar uma resposta imunológica com a produção de IgM, IgG, IgE e de linfócitos sensibilizados capazes de mediar a imunidade celular para cada um ou alguns dos antígenos.

Existem reagentes disponíveis no mercado contendo alérgenos, nomeadamente os determinantes já referidos, para a realização de testes cutâneos "Prick/Scrach" e intradérmico (Allergopen®). Os testes a realizar destinam-se ao diagnóstico de uma alergia de tipo I à benzilpenicilina e antibacterianos lactâmicos beta afins, nomeadamente nos casos em que as manifestações clínicas correspondem ao tipo imediato.

4. Reacções cruzadas

Os doentes ditos "alérgicos à penicilina" deverão do mesmo modo, ser considerados alérgicos às penicilinas semi-sintéticas, apesar

do risco de reacção cruzada com outros AB lactâmicos beta não estar completamente esclarecido.

4.1. Às cefalosporinas

Estas poderão induzir reacções ocasionais em indivíduos hipersensíveis à penicilina sendo de 10% a probabilidade de tal acontecer.

Os determinantes hapténicos das cefalosporinas ainda não foram completamente identificados. Todavia, os anticorpos específicos para as cadeias laterais parecem ter um papel importante nas reacções imunológicas de hipersensibilidade.

As reacções cruzadas entre cefalosporinas e penicilinas existem devido à estrutura nuclear bicíclica que lhes é comum. No entanto, a verdadeira essência da questão é desconhecida e controversa.

Reacções alérgicas às cefalosporinas de primeira geração em doentes alérgicos à penicilina variam entre 5-16%. Há poucos dados disponíveis acerca das reacções cruzadas entre a penicilina e as cefalosporinas de segunda e terceira gerações. Um artigo recente sugeriu que o risco de reacção com o uso de cefalosporinas em doentes suspeitos de alergia à penicilina era de 2%. Contudo, as cefalosporinas não podem ser consideradas de uma maneira geral uma alternativa segura à penicilina.

A avaliação precisa da alergia às cefalosporinas exigiria a produção dos seus determinantes hapténicos e obtenção de reagentes fiáveis para os testes cutâneos. Ao efectuarem-se testes cutâneos à penicilina, para avaliação do grau de alergia às cefalosporinas, um teste positivo poderá ser indicativo de uma situação de risco para o doente mas um teste negativo não invalida ou elimina a hipótese duma reacção à cefalosporina.

Os AB lactâmicos beta mais recentes, como é o caso da piperacilina e das cefalosporinas das últimas gerações, apresentam um anel lactâmico beta estável pelo que são menos susceptíveis de reagir com as proteínas teciduais. Acresce a este facto as múltiplas modificações estruturais induzidas nestes medicamentos que podem alterar as suas propriedades antigénicas, contribuindo para minorar o número de

reações cruzadas. Contudo, dados experimentais sugerem a existência de epítopes imunogénicos importantes nas cadeias da ampicilina e amoxicilina.

Foram encontrados anticorpos IgE específicos para as cadeias laterais em doentes alérgicos a AB lactâmicos beta. Nestes casos, os doentes sujeitos a testes cutâneos padrão poderão apresentar uma resposta negativa e tolerar a administração de penicilina, que não possui a cadeia lateral referida.

4.2. A outros antibacterianos lactâmicos beta

Os antibacterianos monobactâmicos, dos quais o aztreonam é o protótipo, têm estruturas monocíclicas e não bicíclicas. Os anticorpos do aztreonam são específicos para as cadeias laterais. Não existem reações cruzadas, clinicamente significativas entre o aztreonam e outros AB lactâmicos beta. Além do mais, o aztreonam tem sido administrado em doentes alérgicos à penicilina sem induzir reações mediadas por IgE ou aumentos no título de anticorpos específicos ao peniciloil.

Há a salientar o registo de reações cruzadas entre carbapenemos, dos quais o imipenem é protótipo, e a penicilina. Desconhece-se a existência de reações cruzadas com os carbacefemos dos quais o loracarbef é exemplo, se bem que estas já tenham sido comprovadas *in vitro*.

5. Factores de risco

A sensibilização à penicilina verifica-se com qualquer via de administração, mas especialmente, pela via cutânea. A terapêutica com pequenas doses múltiplas muito provavelmente resulta numa sensibilização. Uma vez a pessoa sensibilizada à exposição à penicilina por qualquer via, pode desencadear uma resposta alérgica. Contudo, as reações são mais frequentes e graves quando o medicamento é administrado por via parentérica.

O período que medeia entre um choque anafilático e uma nova administração de penicilina é um factor importante. O risco de um novo episódio anafilático decresce à medida que esse intervalo de tempo aumenta.

Apesar das reações anafiláticas à penicilina surgirem com menor frequência nos idosos do que nos jovens adultos (20-49 anos), o risco de fatalidade é maior nos primeiros, provavelmente devido à idade e/ou comprometimento cardiopulmonar relacionado com a patologia associada. A raça, história pessoal ou familiar de doença atópica e alergia a outros medicamentos, não parecem ser factores de predisposição ou risco. Como tal, uma pessoa não está susceptível à alergia à penicilina só porque um membro da família teve ou tem tal hipersensibilidade.

A incidência das reações de hipersensibilidade à penicilina é mais elevada em doentes com história prévia positiva (9-10%) do que em doentes com historial negativo (2-3%). No entanto, o clínico não pode inferir daí qualquer garantia ou segurança, porque as reações mais graves ou fatais ocorrem precisamente nestes últimos doentes.

Exposições prévias à penicilina através de produtos alimentares, *in utero* ou actividade profissional podem contribuir para a sensibilização do indivíduo.

A terapêutica concomitante com medicamentos bloqueadores beta aumenta, significativamente, o risco de morte por choque anafilático (reação tipo I) devido a um bloqueamento beta sistémico que complica o controlo dos sintomas anafiláticos (ver tabela 2).

5.1. Outros factores de hipersensibilidade

5.1.1. Associação à procaína

A penicilina G procaínica está contraindicada em doentes hipersensíveis à procaína. Estes deverão ser sujeitos a uma dose teste de cloridrato de procaína antes da administração desta penicilina. Algumas preparações desta penicilina contêm sulfoxilato de formaldeído sódico, substância que poderá dar origem a reações alérgicas que poderão incluir casos de asma ligeiros e até choque anafilático. A prevalência da sensibilidade ao sulfito aparenta ser mais frequente em indivíduos asmáticos.

5.1.2. Presença de tartarazina

Existem algumas preparações no mercado de penicilina G e V que contêm corante de

tartarazina que poderão dar origem a reacções alérgicas tais como a asma brônquica. Apesar da incidência da sensibilidade à tartarazina ser baixa, esta é mais frequente em doentes sensíveis à aspirina.

TABELA 2

Factores que aumentam o risco de reacções de hipersensibilidade às penicilinas

<p>• Factores genéticos</p> <p>Possível influência da estrutura do hapteno com proteína hospedeira ou regulação das respostas de anticorpos das células T e B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo: as mulheres estão sujeitas a uma incidência de reacções cutâneas 35% superior à dos homens. - A atopia pode aumentar o risco de reacções anafiláticas graves em indivíduos sensibilizados se forem produzidos anticorpos IgE. - Elevado grau de resposta imunitária.
<p>• Patologia concomitante</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose quística, imunodeficiência; diminuição acentuada da regulação da produção de anticorpos IgE pelas células T. - Infecção por vírus Epstein-Barr, a leucemia linfocítica aguda ou infecção por citomegalovirus aumenta o risco de "rash" maculopapular induzido por amoxicilina/ampicilina
<p>• Grau de exposição e via de administração do medicamento</p> <ul style="list-style-type: none"> - A via "per os" é menos imunogénica que a via parentérica; a via IV é menos imunogénica que as vias SC ou IM. - Elevadas doses do medicamento e altas concentrações sustentadas do medicamento no soro. - A administração intermitente frequente do antibacteriano em vez duma terapia prolongada.
<p>• Terapêutica simultânea com bloqueadores beta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risco acentuado e a possibilidade de reacções alérgicas muito graves à penicilina.
<p>• Idade</p> <ul style="list-style-type: none"> - O grupo etário entre os 20 e 49 anos apresenta maior risco em reacções alérgicas agudas à penicilina.
<p>• Reacção alérgica anterior à penicilina</p> <ul style="list-style-type: none"> - O risco de reacção alérgica à penicilina aumenta de 4 a 6 vezes nestes casos.

6. Testes imunológicos

6.1. Testes Cutâneos para detecção de IgE

Os testes mais importantes e seguros para a avaliação de doentes potencialmente alérgicos, ou cuja sensibilidade à penicilina é desconhecida mas que necessitam duma penicilinoterapia, são os testes cutâneos. No entanto, estes só detectam as reacções à penicilina mediadas pelas IgE (reacção tipo I) e não prevêm reacções tais como anemia hemolítica, agranulocitose, nefrite intersticial, "serum sickness" e dermatite por contacto (reacções tipo II, III e IV ou reacções não imunológicas). A realização dos testes requer a utilização adequada de reagentes: a molécula de penicilina, os determinantes "Major e Minor" e as penicilinas modificadas. Os reagentes disponíveis no mercado são a benzilpeniciloilpolilisina (PPL) e "Minor Determinant Mixtures" (MDM) constituídas por benzilpenicilina (Penicilina G potássica), benzilpeniciloato e benzilpeniloato. Alguma da dificuldade inerente à comercialização do MDM deve-se, em parte, à grande instabilidade dos metabolitos peniloato e peniciloato em solução e também à dificuldade em obtê-los ligados a um conjugado para testes "in vitro". O mesmo não sucede com o determinante "Major".

O PPL, comercializado em alguns países com o nome Pre-Pen® é um conjugado formado por um derivado da penicilina G e um polímero benzilpeniciloil de lisina. Este reagente é utilizado para avaliar a presença de anticorpos IgE ao determinante "Major". Uma reacção positiva ao PPL indica alto risco no desencadeamento de uma reacção acelerada se for administrada penicilina. Um teste negativo não invalida a possibilidade duma reacção anafilática ou doutra reacção imediata. No entanto, um teste cutâneo efectuado com os determinantes antigénicos "Minor" (MDM) deverá ser efectuado a par do teste com o PPL. São muitos os clínicos que usam uma solução extemporânea de penicilina G ou uma solução recente deste medicamento, ligeiramente alcalina, conservada à temperatura ambiente só por alguns dias, para testar a presença dos determinantes "Minor". Em Portugal, estão comercializados ambos os reagentes "Major" e "Minor" sob o nome comercial de Allergopen®.

Nos testes cutâneos de rotina, as penicilinas semi-sintéticas não têm sido utilizadas com a mesma frequência que os testes que utilizam a penicilina G. No entanto, estes procedimentos poderão ser modificados, pois alguns estudos demonstraram que, quando os testes cutâneos se realizam com os medicamentos que irão ser utilizados na terapêutica, a detecção de indivíduos alérgicos aumenta. Este facto impõe uma reavaliação no uso de outros reagentes para o rastreio da hipersensibilidade imediata aos AB lactâmicos beta devido ao aumento significativo do uso de penicilinas semi-sintéticas na clínica diária.

Uma reacção positiva ao MDM é indicadora de risco potencial de reacções sistémicas, anafiláticas ou imediatas. Dum modo geral, doentes positivos ao teste com PPL e MDM não deverão ser tratados com penicilina. Por outro lado, alguns clínicos afirmam que doentes com um historial alérgico à penicilina mas cujos testes cutâneos com PPL e MDM são agora negativos, correm menor risco de desenvolver uma reacção de hipersensibilidade aguda se forem tratados com penicilina.

Testes cutâneos com PPL e penicilina G identificam cerca de 90% dos potenciais alérgicos.

Com a inclusão das MDM a taxa aproxima-se dos 100%. Estes testes padrão não identificam os poucos doentes com reacções alérgicas às cadeias laterais (determinantes antigénicos) das penicilinas semi-sintéticas como a amoxicilina, cefalosporinas e outros.

Os testes cutâneos deverão ser realizados por clínicos conhecedores destas técnicas e da avaliação e tratamento de choques anafiláticos. Estes testes não deverão ser realizados em doentes que estão a ser tratados com anti-histamínicos, corticosteróides, antidepressivos tricíclicos e agentes simpaticomiméticos. Estes afectam a resposta ao antigénio induzindo em erros de interpretação quanto aos sinais iniciais de uma reacção alérgica e como tal, a hipersensibilidade do doente pode não ser reconhecida até ao aparecimento de uma reacção grave.

6.1.1. Teste "Scratch/Prick"

Deve-se realizar antes do teste intradérmico. No teste "Scratch" escarifica-se a pele cerca de 1 cm com o bisel de uma agulha estéril e coloca-se uma gota da solução teste no arranhão. Como alternativa, a pele poderá ser lancetada ("Prick") atravessando uma gota da solução teste. Em ambas as técnicas dever-se-ão evitar pequenas hemorragias.

TABELA 3
Procedimento nos Testes Cutâneos

Reagentes para testes cutâneos	Método	Concentração	Dose
Peniciloilpolisina (Pre-Pen®)	Prick	6×10^{-5} M	1 gota
	Intradérmico	6×10^{-5} M	0.02 mL
Penicilina G Potássica (solução recente ≤ 1 semana)	Prick	10.000 U/mL	1 gota
	Intradérmico	10.000 U/mL	0.02 mL
	Série (opcional)	10, 100, 1.000 U/mL	0.02 mL cada
Mistura determinantes "Minor"	Prick	10^{-2} mol/L	1 gota
	Intradérmico	10^{-2} mol/L	0.02 mL
	Série (opcional)	10, 100, 1.000 U/mL	0.02 mL cada
Outras penicilinas/cefalosporinas (opção/investigação)	Prick	0.05, 0.1, 0.5, 1.0 mg/mL (testes em série)	1 gota cada
	Intradérmico	0.1, 0.5, 1.0 mg/mL (testes em série)	0.02 mL cada

TABELA 4

Interpretação dos Testes Cutâneos para Avaliação da Hipersensibilidade às Penicilinas

Agente	Procedimento	Interpretação
(Determinantes Major)	Teste "Scratch/ Prick" com 1 gota de solução a 6×10^{-5} M PPL (Pre-Pen®) Teste Intradérmico: 0.01-0.02 mL da solução de PPL Solução normosalina: controlo negativo Solução de histamina: controlo positivo	<ul style="list-style-type: none"> Sem eritema ou pápula após 10 min: proceder ao teste intradérmico. Com eritema ou pápula \varnothing 1-4 mm após 10 min: escolher antibacteriano alternativo, ou dessensibilização se não existir alternativa. Resposta negativa: \varnothing da pápula semelhante ou menor que o do controlo negativo. Resposta positiva: \varnothing da pápula de 1-5 mm ou maior do que o do controlo negativo com ou sem eritema; escolher antibacteriano alternativo, ou dessensibilização se não existir alternativa.
Penicilina G potássica (solução prep. < 1 semana- contem os mais importantes determinantes Menor)	Teste "Scratch/ Prick" com 1 gota de solução a 10; 1.000;10.000 U/mL Teste Intradérmico: 0.02 mL da solução a 10; 1.000;10.000 U/mL	A mesma para o PPL
MDM ("Menor Determinant Mixtures")	Teste "Scratch/ Prick" com 1 gota de solução diluída a 1:10 seguida da diluição a 1:100 Teste Intradérmico: 0.02 mL da solução diluída a 1:10 seguida da diluição a 1:100	A mesma para o PPL

As técnicas devem ser efectuadas com uma solução de PPL a 6×10^{-5} M e penicilina G (KPG) 10.000 U/mL ou MDM.

A leitura definitiva do resultado do teste é efectuada ao fim de 15 a 20 minutos. Uma reacção positiva traduz-se numa pápula (edema) com uma auréola vermelha circundante (eritema). Caso o resultado seja negativo dever-se-á proceder ao teste intradérmico. (Ver Tabela 3 e 4)

6.1.2. Teste Intradérmico

A realizar depois do teste "Prick". Com uma pequena seringa munida de agulha de bisel curto injectar cerca de 0.03 a 0.05 mL da solução teste por via intradérmica. Se a reacção do doente ao teste "Scratch/Prick" for

negativa, efectua-se um teste intradérmico com PPL e KPG (1000U/mL) ou MDM, e caso este seja negativo, usa-se uma concentração de 10.000 U/mL. A leitura dos resultados dos testes deverá ser efectuada ao fim de 20 minutos. Uma reacção intradérmica positiva caracteriza-se pelo aparecimento duma pápula ou pseudópodes e dum eritema cujo diâmetro da pápula é de 1-5 mm ou maior do que o do controlo negativo. (Ver Tabela 3 e 4)

A interpretação das reacções dos testes "Prick" e intradérmico com PPL ou MDM efectua-se em função do tamanho das pápulas.

Diâmetro da pápula:

0-3 mm: teste negativo

- 3-5 mm: teste duvidoso
 5-10 mm: teste positivo
 >10 mm: teste fortemente positivo

Os testes cutâneos com Allergopen® devem ser realizados segundo a seguinte sequência:

1. Teste "prick" com PPL; se negativo, ⇒
2. Teste intradérmico com PPL; se negativo, ⇒
3. Teste "prick" com MDM; se negativo, ⇒
4. Teste intradérmico com MDM.

- Os testes cutâneos deverão ser monitorizados, devido a um potencial choque anafilático. Muitos alergologistas acompanham os seus doentes nas Unidades de Cuidados Intensivos. O doente deverá ser observado nos 15 minutos subsequentes a cada teste, antes de ser administrada solução de maior concentração.

6.1.3. Testes Controlo

Estes testes efectuam-se em simultâneo usando soluções de NaCl 0.9% (controlo negativo),

histamina a 0.01mg/mL e sulfato de morfina a 0.1mg/mL (controlo positivo), sendo este último um composto que promove a desgranulação dos mastócitos. Com a sol. normalina deve-se obter um teste negativo e as outras duas substâncias deverão provocar uma pápula de 0.8 a 1.2 cm. Os testes com histamina e morfina induzem uma reacção dos capilares da pele e a presença dos mastócitos.

Se a pápula for maior que a do controlo negativo, com qualquer diluição dos reagentes penicilínicos durante os testes "Prick" ou intradérmicos, estamos na presença duma reacção alérgica à penicilina.

6.1.4. Avaliação dos resultados aos Testes Cutâneos

O valor dos testes cutâneos é algo esclarecedor. Um teste negativo indica que o risco potencial de uma reacção imediata ou acelerada é baixo, um teste positivo denota a presença de anticorpos IgE que aumentam o risco destas reacções. Os procedimentos a adoptar de

TABELA 5

Avaliação dos Resultados aos Testes Cutâneos

PPL	Penicilina G /MDM	Penicilina semi-sintética, cefalosporina	Reacção alérgica prevista	Procedimento
+	+	0	Reacção imediata à Penicilina G	<ul style="list-style-type: none"> • Usar AB não penicilínico • Dessensibilização à penicilina G.
0	+	0	Reacção imediata à Penicilina G	<ul style="list-style-type: none"> • Usar AB não penicilínico • Dessensibilização à penicilina G • Dose teste de penicilina semi-sintética ou cefalosporina antes da dose terapêutica.
+	0	0	Reacção acelerada à Penicilina G	<ul style="list-style-type: none"> • Usar AB não penicilínico • Administração cautelosa de penicilina G • Dose teste de penicilina semi-sintética ou cefalosporina antes da dose terapêutica.
0	0	+	Reacção imediata ao AB positivo aos testes cutâneos	<ul style="list-style-type: none"> • Dose teste ou administração cautelosa de AB negativo aos testes cutâneos.
0	0	0	Nenhuma	<ul style="list-style-type: none"> • Dose teste ou dose terapêutica, dependendo do tipo de reacção inicial à penicilina.

Símbolos: + ⇒ positivo; 0 ⇒ negativo; PPL ⇒ peniciloilopolisina; MDM ⇒ mistura de determinantes "Minor".

acordo com os resultados obtidos estão esquematizados na tabela 5.

O risco de administração de penicilina não pode ser avaliado quando o controlo positivo (morfina e histamina) resultar num teste negativo ou quando o controlo negativo (sol. NaCl 0.9%) for positivo e na interpretação dos testes cutâneos estes são considerados duvidosos quando:

- I. Só um dos testes cutâneos (ex. com PPL) for positivo.
- II. Ocorrer eritema sem formação duma pápula.
- III. O teste "Scratch/Prick" for positivo mas o intradérmico negativo.
- IV. O indivíduo não reagiu a, pelo menos, um dos constituintes do MDM quando este foi positivo.

Caso os testes suscitem dúvidas, os doentes não deverão ser tratados com antibacterianos lactâmicos beta.

6.1.4. Quando realizar ou não um teste cutâneo

Estudos recentes concluíram que os testes cutâneos são desnecessários em doentes com historial de forte alergia à penicilina, pois os clínicos não se arriscam a uma eventual reacção durante o procedimento e preferem usar terapêutica alternativa. Os dados obtidos permitem concluir que são extremamente raros os casos de doentes com reacções graves com risco de fatalidade cujo teste cutâneo negativou. Nestes casos, as reacções imediatas/aceleradas são ligeiras e não requerem a suspensão da terapêutica com penicilina. Uma forma de abordagem frequentemente utilizada com doentes cujos testes cutâneos são negativos é o uso de doses teste (alguns autores referem esta dose teste de fenoximetilpenicilina) antes do tratamento com a dose completa.

Muitos clínicos realizam testes cutâneos com penicilina G por rotina, embora seja um procedimento contestado pelos alergologistas. Estes últimos argumentam que a realização destes testes pode originar processos de alergenidade que levarão a reacções de hipersensibilidade aquando da penicilioterapia.

6.2. Testes Serológicos

6.2.1. Radio Allergo Sorbent Test (RAST)

Dos vários testes serológicos "in vitro" que se podem utilizar no diagnóstico da hipersensibilidade à penicilina, o mais frequentemente utilizado é o RAST. Este *radioimunoensaio* (RIA) e outros imunoensaios como ELISA, detectam anticorpos IgE específicos para a penicilina nomeadamente, ao determinante "Major" benzilpeniciloil e ao fenoximetilpeniciloil.

Neste método analítico o antígeno é conjugado com material insolúvel dos quais são exemplo discos de papel ou pérolas (*beads*), sendo posteriormente misturado com a amostra serológica do doente. Qualquer anticorpo presente no soro específico para a penicilina irá atacar a superfície do conjugado. Adicionando anticorpos marcados anti-IgE e quantificando a radioactividade adquirida pelo polímero antígeno-conjugado, podemos aferir do valor do antígeno específico IgE presente no soro do doente.

O método analítico RAST é menos sensível que os testes cutâneos na avaliação da hipersensibilidade à penicilina, pois não permite detectar todos os determinantes alergénicos da penicilina nomeadamente, anticorpos IgE dirigidos aos determinantes "Minor". O tempo exigido para a sua realização é outra das desvantagens pois não permite a tomada de decisões atempadas no âmbito clínico. São testes mais dispendiosos e proporcionam menos informação que os testes cutâneos na medida em que nestes se utilizam os determinantes "Major e Minor". Como tal, poderão ser reservados a doentes que não se podem sujeitar a testes cutâneos.

Uma situação em que o RAST pode ser bastante útil é quando um doente faz alguma reacção no decorrer duma terapia penicilínica e se pretende confirmar se a reacção apresentada é devida à penicilina ou a outro factor. O RAST também permite fazer um acompanhamento do perfil do doente, quanto à evolução serológica das IgE. Há também que considerar o risco de indução de anticorpos IgE pelo teste cutâneo, ao invés do que acontece com o RAST.

6.2.2. Testes de Hemaglutinação

Neste método os anticorpos IgG ou IgM específicos para a BPO poderão ser detectados

utilizando eritrócitos revestidos com penicilina. Os anticorpos IgG são responsáveis pela anemia hemolítica induzida pela penicilina, nomeadamente em doentes expostos a altas doses. Neste caso concreto, a detecção precoce impõe a realização dum teste de Coombs.

Esta técnica é útil quando se pretende confirmar reacções de hipersensibilidade dos tipos II e III.

7. Dessensibilização

Se não for possível a antibioterapia alternativa num doente com testes cutâneos positivos ou realizar os testes cutâneos, a penicilina pode ser administrada mediante aplicação de protocolo de dessensibilização. Este procedimento permite o uso de penicilinas em doentes susceptíveis de desencadear alergia a estes medicamentos e que padecem de infecções que poderão pôr em risco as suas vidas.

O processo da dessensibilização baseia-se na premissa de que pequenas doses crescentes

de penicilina permitirão uma ligação gradual desta a anticorpos IgE, o que resultaria numa libertação gradual, e não maciça, de histamina e outros mediadores de reacções de hipersensibilidade. No entanto, este procedimento é sempre arriscado pois pode provocar anafilaxia e raramente se justifica, face à disponibilidade de antibacterianos alternativos que, dum modo geral, podem ser usados em doentes hipersensíveis à penicilina.

A dessensibilização reduz substancialmente, o risco anafilático em doentes com testes cutâneos positivos mas não reduz nem evita as reacções não mediadas pelas IgE. Além do mais, e porque comporta sempre algum risco, a dessensibilização justifica-se só nos casos em que não é viável uma antibioterapia alternativa.

Vários métodos de dessensibilização foram desenvolvidos pelas vias oral, intradérmica, subcutânea, intramuscular e intravenosa. Os princípios básicos são idênticos, independentemente do método a utilizar.

TABELA 6

*Protocolo de Dessensibilização Oral à Penicilina**

Dose	Penicilina V Elixir unidades/mL	Quantidade		Dose acumulada unidades
		mL	unidades	
1	1000	0.1	100	100
2	1000	0.2	200	300
3	1000	0.4	400	700
4	1000	0.8	800	1500
5	1000	1.6	1600	3100
6	1000	3.2	3200	6300
7	1000	6.4	6400	12.700
8	10.000	1.2	12.000	24.700
9	10.000	2.4	24.000	48.700
10	10.000	4.8	48.000	96.700
11	80.000	1.0	80.000	176.700
12	80.000	2.0	160.000	336.700
13	80.000	4.0	320.000	656.700
14	80.000	8.0	640.000	1.296.700

* Monitorização do doente durante 15 minutos entre cada dose.

* Monitorização do doente durante 30 minutos após dose de 640.000 unidades e iniciar tratamento com a dose parentérica total de penicilina.

TABELA 7

Protocolo de Dessensibilização Intravenosa ou Subcutânea aos Antibacterianos Lactâmicos beta*

Dose	Lactâmico beta (mg/mL)	Quantidade		Dose acumulada mg
		mL	mg	
01	0.1	0.1	0.01	0.01
02	0.1	0.2	0.02	0.03
03	0.1	0.4	0.04	0.07
04	0.1	0.8	0.08	0.15
05	1.0	0.16	0.16	1.31
06	1.0	0.32	0.32	0.63
07	1.0	0.54	0.64	1.27
08	10	0.12	1.20	2.47
09	10	0.24	2.40	4.87
10	10	0.48	4.80	10
11	100	0.10	10	20
12	100	0.20	20	40
13	100	0.40	40	80
14	100	0.80	60	160
15	1.000	0.16	160	320
16	1.000	0.32	320	640
17	1.000	0.64	640	1.280
18	Observar doente por 30 min e administrar 1g do mesmo medicamento via IV			

* Intervalo de 15 min. entre doses.

7.1. Dessensibilização oral

É bastante utilizada e é preferida por alguns clínicos, pois a ela parecem estar associados menos efeitos adversos do que pela via parentérica, com é o caso de uma resposta alérgica aguda. Este método, além de ser mais simples, permite que haja um aumento gradual das concentrações séricas. É considerado um procedimento seguro de abordagem à penicilino-terapia imperiosa em grávidas com historial de alergia à penicilina. Muitos dos procedimentos possíveis demoram cerca de 4 horas, usando doses progressivas de benzilpenicilina "per os", sendo as últimas doses administradas por via parentérica.

O procedimento básico consiste na administração gradual de doses crescentes de penicilina, normalmente duplicadas, em intervalos de 15 a 60 minutos. Todo este processo continua até se poder administrar a dose terapêutica

completa. (ver tabela 6). O protocolo pode ser modificado para as penicilinas semi-sintéticas e cefalosporinas.

No doente apto a tomar a medicação por via oral a dessensibilização por esta via é conveniente; caso contrário, é aconselhável a via IV.

7.2. Dessensibilização parentérica

Se o doente não tolera a medicação por via oral ou se a forma farmacêutica oral do lactâmico beta não está disponível, deve-se efectuar a dessensibilização por via parentérica. Um dos procedimentos possíveis é administrar a penicilina em pequenas doses por via intradérmica e caso seja bem tolerada, usam-se doses crescentes via SC ou IM até à dose terapêutica.

A dose inicial intradérmica é de 0.1 mL duma solução de benzilpenicilina a 100 U/mL.

A dose é progressivamente aumentada em cerca de 15-20 vezes por cada 17-20 minutos. (ver Tabela 7)

A administração IV também tem sido utilizada e pode minimizar o risco de reacções tardias resultante de uma absorção irregular via SC ou IM. Até à data, não foi comprovada a eficácia do processo de dessensibilização para reacções tardias à penicilina. O processo pode ser perigoso em doentes que, por ex., tiveram dermatite esfoliativa (reacção alérgica tipo IV) resultante de uma penicilioterapia.

7.3. Precauções

Pelo risco que comporta, a dessensibilização deve ser realizada numa Unidade de Cuidados Intensivos e requer uma declaração de consentimento assinada pelo doente ou familiares mais próximos. Factores de risco envolvendo medicação concomitante deverão ser corrigidos ou eliminados (ex. bloqueadores beta adrenérgicos) assim como o estabelecimento dum acesso para catéter IV, realização de ECG, monitorização contínua dos sinais vitais e do estado clínico em geral.

As complicações resultantes de uma dessensibilização não são assim tão pouco frequentes e poderão ser tratadas convenientemente suspendendo todo o processo ou, nos casos de sintomatologia ligeira, utilizando anti-histamínicos. Tal como os testes, este procedimento não deverá ser realizado em doentes que estão a ser tratados com anti-histamínicos, corticosteróides, antidepressivos tricíclicos e agentes simpaticomiméticos. Estes afectam a resposta ao antigénio, induzindo em erros de interpretação quanto aos sinais iniciais de uma reacção alérgica, e como tal, a hipersensibilidade do doente pode não ser reconhecida até ao aparecimento de uma reacção grave.

A antibioterapia deverá ser iniciada após a dessensibilização, pois o risco de uma reacção alérgica aumenta com o passar do tempo, já que a dessensibilização não é definitiva. Como tal, todos os doentes que se sujeitam a este procedimento deverão, no futuro, efectuar novos testes para avaliação da sua hipersensibilidade no caso de uma nova penicilioterapia.

8. Tratamento das reacções de hipersensibilidade à penicilina

No caso de uma reacção de hipersensibilidade durante uma penicilioterapia o respectivo tratamento deverá ser imediatamente suspenso e o doente submetido a uma assistência adequada (ex: adrenalina, cloridrato de difenidramina, corticosteróides, O₂, manutenção de uma via respiratória adequada). O tratamento de escolha normalmente aplicado é com base na adrenalina SC ou IV para os casos de reacções de hipersensibilidade imediatas ou aceleradas.

Muitos dos clínicos recomendam que a penicilioterapia seja suspensa, sempre que nos deparemos com "rash", urticária, reacções do tipo da doença do soro, anemia hemolítica, dermatite esfoliativa (com ou sem vasculite), ou outras reacções de hipersensibilidade. Todavia, outros clínicos afirmam que, poder-se-á manter a penicilioterapia caso se registre apenas uma ligeira reacção, como são os casos do "rash", eosinofilia, num doente cuja vida pode estar em risco. São usados frequentemente anti-histamínicos e, se necessário, corticosteróides para tratar reacções do tipo da doença do soro e reacções dermatológicas; contudo, não existem estudos suficientes cujas conclusões permitam indicar se o uso destes medicamentos tem alguma eficácia.

O uso de anti-histamínicos por via oral ou parentérica antes da penicilioterapia não garantirá protecção contra uma eventual reacção de hipersensibilidade.

8.1. Exemplo de um protocolo de tratamento

Face a doentes com suspeitas ou sinais preliminares de reacção anafilática incluindo palidez, suores, náuseas, cefaleias, e/ou mais sintomas alérgicos típicos como urticária, angioedema e broncoespasmos, torna-se imperioso aplicar as seguintes medidas urgentes, a par de equipamento de emergência: adrenalina (0.1% sol.aq. = 1 mg/mL) 0.5-0.8mL SC; a tensão arterial é monitorizada constantemente; hidrocortisona (sol. aq. 100-200 mg ou mais IV, ou se não for possível, IM.) São administradas doses mais reduzidas a crianças.

No caso de os sintomas se prolongarem, o tratamento atrás referido poderá ser repetido.

Devem ser tomadas medidas com a máxima urgência em doentes que desenvolveram um choque anafilático: os doentes deverão ser deitados com os membros inferiores elevados. De preferência são administrados 0.3-0.5 mg de adrenalina IV (3-5 mL de uma sol. a 0.01%) ou caso não seja possível, por via IM. As crianças são tratadas com doses mais reduzidas, mas nunca inferiores a 0.2 mg, independentemente da idade. A tensão arterial é monitorizada constantemente. Uma sol. aq. de hidrocortisona de 100-200 mg ou mais é administrada de preferência via IV, ou caso não seja possível via IM. As crianças poderão ser tratadas com a mesma dose.

Poderão ser necessários massagens cardíacas e respiração artificial com o auxílio de O₂ assim como doses suplementares de adrenalina (3-5 mL da sol. a 0.01%) injectadas numa grande veia (jugular ou femoral) ou caso seja indicado, via intracardíaca.

9. Conclusões

Doentes com testes cutâneos positivos e um passado de alergia à penicilina, correm sérios riscos duma reacção ao tratamento com este tipo de medicamentos e como tal deverão ser tratados com antibioterapia alternativa ou sujeitos a dessensibilização caso a penicilina seja imprescindível. Há clínicos que recomendam a via utilizada para a dessensibilização deva ser a mesma do tratamento embora alguns autores continuem a preferir a via oral, devido ao menor risco alergénico associado.

A incidência de reacções específicas de hipersensibilidade às cadeias laterais das penicilinas semi-sintéticas é desconhecida exigindo estudos mais aprofundados. As cefalosporinas de terceira geração parecem contribuir só para um aumento ligeiro do risco de reacções em indivíduos alérgicos à penicilina. A estrutura química destas cefalosporinas é tão diferente das penicilinas que não é surpresa a incidência de reacções cruzadas ser baixa. Apesar do imipenem, um carbapenem bicíclico, induzir reacções cruzadas com a penicilina em doentes penicilino-alérgicos o aztreonam, um lactâmico beta monocíclico, não provoca reacções cruzadas.

Os testes cutâneos e dessensibilização oral permitem uma administração de penicilina relativamente segura nas grávidas com infecções graves e com uma história positiva de alergia à penicilina.

Não há um consenso quanto ao painel de reagentes a utilizar nos testes cutâneos, apesar da combinação dos testes e a definição dum historial de alergia à penicilina no doente, serem eficazes no rastreio e identificação de doentes mais ou menos susceptíveis às reacções de hipersensibilidade imediatas à penicilina. A alergia à penicilina ainda é uma questão pertinente no tratamento das doenças infecciosas. Os aumentos registados nos casos de sífilis urbana e que se repercutem na gestação sífilítica, levou as entidades oficiais de saúde pública a considerar a questão da alergia à penicilina uma vez que este é o único medicamento por excelência no tratamento da doença e que atinge o feto. A eritromicina como alternativa, além de não ser tão eficaz, não atravessa a placenta ou não atinge o feto em concentração terapêutica.

Torna-se imperioso a normalização de procedimentos relativos aos testes cutâneos, sua interpretação, reagentes adequados a utilizar e qual a via de administração mais adequada nos processos de dessensibilização.

Bibliografia

1. Ahlstedt S. Mechanisms in adverse reactions to penicillins and cross-reactivity within the beta-lactam group. In: Workshop-penicillin Allergy. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden, 1988: 15-32.
2. Anderson J. A. Allergic Reactions to Drugs and Biological Agents. JAMA, 1992; 268 (20): 2845-57.
3. Boguniewicz M. et al. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14 (3): 221-31.
4. Eilard T. Clinical features of adverse reactions to beta-lactam antibiotics. In: Workshop- Penicillin Allergy. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden, 1988: 39-47.
5. Erffmeyer J. E. et al. Providing penicillin allergy. *Postgrad Med*, 1990; 87 (2): 33-41.

6. Gadde J. et al. Clinical Experience with Penicillin Skin Testing in a Large Inner-City STD Clinic. *JAMA*, 1993; 270 (20): 2456-63.
7. Holgate S.T. Penicillin Allergy: how to diagnose and when to treat. *British Medical Journal*. 1988; 296:1213.
8. Lin R. Y. A Perspective on Penicillin Allergy. *Arch Intern Med*, 1992; 152: 930-37.
9. Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 31th Ed, The Royal Pharmaceutical Society: 179-81, 430, 1106.
10. McVoy G. K. et al. *AHFS Drug Information* 97, 1997. 266-68.
11. Pittman A., Tillinghast J. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 29th Ed. 1998:213-15.
12. Reese R.E. et al. *A Practical Approach to Infections Diseases*. 3th Ed, 1991:801-20.
13. Silviu-Dan F. et al. The frequency of skin tests reactions to side-chain penicillin determinants. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 91 (3): 694-701.
14. Sousa J.C., Prista L. V. Antibacterianos Inibidores da Biossíntese do Peptidoglicano. 1988:206-7.
15. Surtees S.J. et al. Allergy to penicillin: fable or fact? *British Medical Journal*, 1991: 302:1051-2.
16. Warrington R. J. The contribution of the side chain of penicillins in the induction of allergic reactions (letter). *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95 (2): 640.
17. Wendell G.D. et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 1985:312 (19): 1229-32.
18. Yee Young L, Koda-Kimble M. A. Eds *Applied Therapeutics: The Clinic Use of Drugs*. 6th Ed. Applied Therapeutics Inc., Vancouver, 1995: 6.2-4.

Uso profiláctico de antibióticos en el Servicio de Cirugía de un Hospital General en el Perú

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 1: 36-42

ELMER NIETO ROJAS*, JOSÉ ZEGARRA CONDORI*, JOSÉ JUÁREZ EYZAGUIRRE**

*Ex - Internos de Farmacia del Hospital Central de la Policía Nacional del Perú.

**Profesor de la Facultad de Farmacia y Bioquímica - Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Servicio de Cirugía General del Hospital Central de la Policía Nacional del Perú.

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo, en el Servicio de Cirugía General del Hospital Central de la Policía Nacional del Perú, en el período febrero-marzo del 2000, con la finalidad de describir y evaluar el uso de antibióticos en la profilaxis de la infección postquirúrgica. Se recogió información de 150 pacientes, referida a: tipo de cirugía, indicación profiláctica, antibióticos indicados, momento de administración y duración de la profilaxis. Del total de pacientes, 103 (75,18%) recibieron antibióticos como profilaxis, 31 (22,62%) recibieron profilaxis y luego continuaron con tratamiento, 3 (2,2%) recibieron antibióticos como tratamiento; el resto no recibieron antibióticos. Se indicó profilaxis en pacientes sin factores de riesgo de infección postoperatoria en el 33,6% de los casos. El antibiótico más prescrito como profilaxis fue cefoxitina, en 71 pacientes (53%). Se prescribió el antibiótico de elección en el 13,4% de los casos. La administración del antibiótico en el 50% de los casos, se realizó dentro de los 60 minutos previos al inicio de la operación. La duración de la profilaxis antibiótica fue de 24 horas o menos en 119 pacientes (88,8%). El consumo de antibióticos expresados en DDD/operación fue de 0,75.

Palabras claves: *profilaxis antibiótica, cirugía, consumo.*

Prophylactic usage of antibiotics at the Surgery Service of a Main Hospital in Perú

Summary

A prospective, observational-descriptive, and epidemiologic study has been carried out at the Policía Nacional del Perú General Hospital in the Main Surgery Service. Information from hundred and fifty patients was recovered during the months of February and March 2000, in order to describe and evaluate the use of antibiotics in the prophylaxis of postoperative infection. Information studied included: surgery nature, prophylaxis treatment, prescribed antibiotic, timing and lastingness. Antibiotics were indicated to 137 (91,3%) patients, 103 (75,18%) of them were just for prophylaxis; 31 (22,62%) patients started prophylaxis and continued with treatment; and 3 (2,2%) of them received antibiotics as treatment antibiotics were not given to the rest of them. Prophylaxis was prescribed for 50 (33,6%) patients without risk factor of postoperative infection. Cefoxitin was the antibiotic mostly used for prophylaxis in 71 (53%) patients. The first choice antibiotic in prophylaxis was prescribed in 13,4% of the cases. Antibiotics in 50% of cases were administered 60 minutes before the surgery. Prophylaxis lasting no more than 24 hours was performed in 119 (88,8%) patients. The consumption of antibiotic expressed in DDD/operation unit, was 0,75.

Key words: *antibiotic, prophylaxis, surgery, consumption.*

I. Introducción

La profilaxis antibiótica en cirugía, tiene el objetivo de reducir la morbi-mortalidad por causa infecciosa, disminuir la duración de la hospitalización y su costo (1). Ésta previene la infección en la herida operatoria en diversos procedimientos quirúrgicos, considerando aspectos como: antibiótico correcto, momento óptimo de administración y duración adecuada de la profilaxis. Sin embargo, los aspectos mencionados se darán siempre y cuando se tenga conocimiento de su importancia, los riesgos y las condiciones para su óptimo cumplimiento, asegurando el uso eficiente del medicamento en beneficio del paciente.

Por ello se realizó la presente investigación con el objetivo de: a) conocer y evaluar las características del uso de antibióticos, en la profilaxis de la infección postquirúrgica, y b) calcular el consumo de antibióticos en la indicación de profilaxis, mediante la unidad DDD/operación.

II. Generalidades

La Profilaxis antibiótica ha contribuido a la disminución de la incidencia de infecciones postoperatorias en los tipos de cirugía limpia-contaminada y contaminada. La elección del agente antibiótico o asociación, deben hacerse en base a su eficacia contra los microorganismos exógenos y endógenos, conocidos frecuentemente por causar infecciones (7), su espectro de actividad, considerando: toxicidad, efectos colaterales, vida media, costo del antibiótico y patrones de susceptibilidad microbiana del hospital (8).

El uso efectivo de profilaxis antibiótica, generalmente depende del momento de su administración (11). La inducción de la anestesia, representa un punto conveniente para el inicio de la profilaxis antibiótica, administrando el antibiótico cuando la vía intravenosa es iniciada, poco antes de la incisión operatoria (9). Classen y colaboradores encontraron que en 2.847 pacientes, el uso de antibiótico dentro del periodo de dos horas antes del inicio de la operación, se asoció a un bajo porcentaje de

infección de la herida operatoria, riesgo de infección que aumentaba con cada hora que pasaba después de la incisión quirúrgica cuando no se usaban antibióticos (3)(9).

En procedimientos prolongados o cuando se emplean antibióticos con vida media corta, los pacientes pueden estar inadecuadamente protegidos contra la infección, si el antibiótico no es nuevamente administrado. Los antibióticos dados en el preoperatorio y perioperatorio para profilaxis, son muchas veces continuados por uno a varios días en el post-operatorio; práctica que es el aspecto más controversial de la profilaxis antimicrobiana. Estudios que comparan cursos cortos, no han reflejado un incremento en los porcentajes de infección frente a los que recibieron curso largo de profilaxis antibiótica (9, 13).

La selección de pacientes que deben recibir profilaxis antibiótica se ha basado tradicionalmente en la probable contaminación bacteriana del sitio operatorio (10) y en los siguientes factores de riesgo de infección postquirúrgica de acuerdo al tipo de cirugía:

Cirugía gastroduodenal: apertura gástrica o duodenal, úlcera sangrante gástrica o duodenal, obstrucción duodenal, neoplasia gástrica, aclorhidria natural o iatrogénica, obesidad mórbida.

Cirugía del tracto biliar: pacientes mayores de 70 años, ictericia previa un mes antes de la cirugía, manipulación instrumental previa de la vía biliar, diabetes mellitus, síntomas agudos de colecistitis, fiebre o resfrío la semana previa a la intervención. **Curación quirúrgica de hernia:** colocación de malla (hernioplastia). **Cirugía apendicular y colónica:** sin perforación y sin absceso. **Cirugías limpias:** mayor de dos horas y con 3 o más diagnósticos preoperatorios.

Es **opcional** el uso de antibióticos con fines profilácticos en cirugías limpias como hemonorrhías y mastectomías.

Cuantificación del consumo de antibióticos

La DDD/100 camas-día es una unidad de medida que no relaciona el número de operaciones realizadas con el consumo de antibióticos prescritos. La DDD/operación a utilizarse en el presente estudio, es una aplicación de la dosis diaria definida y relaciona tales aspectos, sin intervenir la estancia hospitalaria, mostrándonos, de una manera más aproximada, el consumo de antibióticos con indicación profiláctica (1, 5).

En el siguiente cuadro se muestra lo que la bibliografía recomienda como protocolos de referencia.

Protocolo de profilaxis antibiótica de referencia

Cirugía	Agente recomendado	Agente alternativo
Cirugía limpia Reparación de hernia Gastroduodenal*	cefazolina 1 g cefazolina 1 g	gentamicina 120 mg + clindamicina 600 mg
Biliar *	cefazolina 1 g	gentamicina 80 mg preoperatorio y c/8 hrs hasta 3 dosis postoperatorias
Colorrectal	neomicina 1 g + eritromicina 1 g o cefoxitina 1 g	metronidazol 500 mg + gentamicina 1,7 mg/kg y luego c/8 horas hasta 3 dosis o clindamicina 300 mg
Apendicectomía No perforado	cefoxitina 1 g preoperat. luego c/8 hrs hasta 3 dosis	metronidazol 500 mg + gentamicina preoperatorio y luego c/8 horas hasta 3 dosis.
Traumatismo abdominal penetrante	cefoxitina 1 g + gentamicina 1,7 mg/kg	clindamicina 600 mg + gentamicina 1,5 mg/kg

(*) Sólo con factores de riesgo.

Fuentes: Referencias bibliográficas 2, 4, 6, 9, 12.

III. Método

El presente, es un estudio de tipo epidemiológico de carácter descriptivo-observacional, no experimental, de correlación prospectiva. Se realizó en las salas de Cirugía-Varones, Cirugía-Mujeres y Cirugía-Críticos del Servicio de Cirugía General del Hospital Central de la Policía Nacional del Perú (HC-PNP). Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico pre-operatorio definido; criterios de exclusión: pacientes con antibioticoterapia 24 horas antes de la cirugía por tratamiento previo y pacientes cuyas historias clínicas no proporcionaron datos suficientes para cumplir los objetivos del trabajo. La población de estudio estuvo conformada por 150 pacientes 74 varones y 76 mujeres. Se hizo uso de la Hoja de Recolección de Datos, los que serán tomados directamente de dos fuentes de información: historia clínica y kárdex de enfermería, mediante un cuestionario cerrado de datos, referentes a: intervención quirúrgica, reporte de anestesiología y recuperación, administración de antibióticos, evolución clínica y terapéutica. El procesamiento, análisis estadístico e interpretación de la información, se realizó en el programa EPI INFO versión 6.04.

VARIABLES DE MEDICIÓN:

- 01.- **Indicación de profilaxis antibiótica:** se considera justificada de acuerdo al tipo de cirugía y los factores de riesgo del paciente, según el procedimiento quirúrgico.
- 02.- **Esquema profiláctico:** se considera apropiado si está de acuerdo al proto-

colo referencial propuesto por el grupo de estudio.

- 03.- **Momento de administración:** se considera como momento óptimo los 60 minutos previos a la intervención quirúrgica. Momento adecuado hasta 2 horas previas a la operación o hasta las 3 horas posteriores al inicio de la misma. Momento inadecuado: fuera de los periodos anteriores.
- 04.- **Duración de la profilaxis:** adecuada menor de 24 horas desde la administración de la primera dosis. Inadecuada, mayor de 24 horas, sin hallazgo operatorio o evolución regular o mala.

IV. Resultados

En el cuadro N° 1, se muestran los diferentes tipos de cirugía evaluados y las circunstancias en que se efectuaron, es decir si fue una operación de emergencia o si fue programada (electiva).

Motivo de administración de antibióticos: se realizó profilaxis antibiótica en 103 casos (75,18%), profilaxis seguido de tratamiento en 31 casos (22,62%) y sólo tratamiento en 3 casos (2,2%).

Frecuencia de indicación de profilaxis antibiótica: se indicó profilaxis en 89 pacientes que presentaron factores de riesgo de infección postquirúrgica y en 45 pacientes que no presentaron factores de riesgo.

CUADRO 01
Frecuencia de procedimientos quirúrgicos

Cirugía	Emergencia	Electiva	Total	%
Biliar	11	41	52	34,60
Apendicular	43	0	43	28,60
Hernia	2	29	31	20,63
Gastroduodenal	0	2	2	1,30
Colorrectal	0	2	2	1,30
Otros	5	15	20	13,30
Total	61	89	150	100,00

En el cuadro N° 2, se muestran los casos en los cuales se indicó profilaxis antibiótica, según el tipo de cirugía y condición del paciente. Se encontró que en éstos el antibiótico más prescrito fue cefoxitina en 71 casos (53%), seguido de cefalotina en 26 casos (19,4%), cloramfenicol/gentamicina en 12 casos (9%), cloramfenicol en 10 casos (7,5%), cefoxitina/metronidazol en 7 casos (5,3%) y otros antibióticos en 8 casos (5,8%).

CUADRO 02

Frecuencia de uso de antibióticos con fines profilácticos

Cirugía	Emergencia	Electiva	Total
Biliar	11	41	52
Apendicular	43	0	43
Hernia	2	29	31
Gastroduodenal	0	2	2
Colorrectal	0	2	2
Otros	5	15	20
Total	61	89	150

Frecuencia de uso de antibióticos en cirugía apendicular: el antibiótico más prescrito fue cefoxitina, en 15 casos (35,7%), la asociación cloramfenicol/gentamicina en 11 casos (23,8%), cloramfenicol en 10 casos (23,8%), cefoxitina/metronidazol en 5 casos (11,9%). En un caso se indicó clindamicina, agente alternativo y en otro no se indicó profilaxis.

Frecuencia de uso de antibióticos en cirugía colorrectal: en los dos casos se indicó ceftriaxona.

Frecuencia de uso de antibiótico en cirugía gastroduodenal: en esta cirugía se indicó cefoxitina en un caso y ceftriaxona en otro.

Frecuencia de uso de antibióticos en otras cirugías limpias: se indicaron para este tipo de cirugía, cefalotina y cefoxitina en dos casos cada uno. En cuatro casos, no se indicó profilaxis.

Frecuencia de uso de antibióticos en otras cirugías: se consideró justificado el uso de profilaxis antibiótica en dos casos, tanto en indicación como en el antibiótico prescrito.

Valoración Global de la indicación de profilaxis: teniendo en cuenta los factores de riesgo y el tipo de cirugía, se indicó adecuadamente la

profilaxis en el 66,4% (89/134) de los casos, el resto no debió recibirlo, pero se indicó.

Valoración Global de la elección del fármaco: en base al protocolo de profilaxis antibiótica se prescribió en forma correcta el antibiótico de elección en el 13,4% de los casos (18/134) de las cirugías que recibieron profilaxis. Esta proporción podría aumentar a 30,6% de los casos (41/134), si se considera la cefalotina equivalente a la cefazolina para fines de la valoración.

Duración de la profilaxis según el número de horas: la profilaxis antibiótica se presentó en 119 casos con una duración menor o igual de 24 horas y en 15 casos se prolongó por más de 24 horas.

Valoración Global de la profilaxis: la profilaxis globalmente correcta, considerando indicación, antibiótico, momento de administración y duración de la profilaxis fue de 3,7% (5/134), esta proporción alcanzaría el 9,7% (13/134), si se considera la cefalotina equivalente a la cefazolina.

Consumo de antibióticos en profilaxis: el consumo de antibióticos fue de 112,92 DDD, lo cual al dividir entre el número de operaciones realizadas (150) se obtuvo un valor de 0,75 DDD/operación.

V. Discusión

Se encontró que en el grupo de los que recibieron antibióticos, el 33,6% no presentaron factores de riesgo, conducta prescriptiva incorrecta por exceso. En las diferentes intervenciones quirúrgicas se prescribió con mayor frecuencia cefoxitina en el 53%, cefalotina en un 19,4%; la asociación cloramfenicol/gentamicina en el 9% de los casos, y otros esquemas que no se encontraron en ningún protocolo revisado de los últimos 10 años, en literaturas americana y europea (Cuadro N° 2). En cirugía biliar se indicó profilaxis, en el 96,15% de los casos (50/52); de estos en el 53,8% (28/52) no se justifica el uso de antibióticos por no presentar factores de riesgo; en dos casos estuvo de acuerdo con la recomendación de no indicar profilaxis en pacientes sin factores de riesgo. En ningún caso se administró cefazolina con fines profilácticos, debido a que en el Petitorio de Medicamentos del Fondo de Salud de la Policía

Nacional del Perú, figura cefalosporina de primera generación y el antibiótico parenteral con que se disponía, durante el período de estudio, fue cefalotina (Cuadro N° 3).

CUADRO 03

Frecuencia de uso de antibióticos en cirugía biliar

Antibiótico	Con factores de riesgo	Sin factores de riesgo	Total
Cefoxitina	20	25	45
Cefalotina	0	2	2
Otros	2	1	3
Total	22	28	50

En la cirugía apendicular se prescribió correctamente el antibiótico recomendado, en el 38,95% de los casos (16/42) (cefoxitina 15 casos y clindamicina 1 caso). La distribución de los esquemas profilácticos fue homogénea; sin embargo, más de la mitad de éstos no estuvieron de acuerdo al protocolo referencial, destacando cloramfenicol, así como la asociación cloramfenicol /gentamicina, lo cual responde a criterios empíricos más que a evidencias de estudios clínicos controlados. Las dos indicaciones de profilaxis en cirugía gastroduodenal se justificaron, mas no así el antibiótico empleado en ambos casos (cefoxitina y ceftriaxona). En las cirugías de hernia, se indicó profilaxis en el 80,6% de los casos (25/31), de los cuales sólo lo requerían las hernioplastias (colocación de malla), que fue el 48,38% (15/31), en el resto (herniorrafias) se prescribió profilaxis en forma incorrecta (Cuadro N° 4). En otras cirugías limpias, que no presentaron factores de riesgo de infección, se prescribieron antibióticos con fines profilácticos, lo cual consideramos injustificado.

CUADRO 04

Frecuencia de uso de antibiótico en cirugía de hernia

Antibiótico	Con factores de riesgo	Sin factores de riesgo	Total
Cefalotina	13	8	21
Cefoxitina	2	2	4
Total	15	10	25

En otras cirugías (absceso residual, traumatismo abdominal, obstrucción intestinal, etc.) se justificó el uso de profilaxis antibiótica en dos casos (2/10). El momento de administración óptima se observó en el 50% (67/134). Es adecuada la administración desde dos horas previas a la cirugía y hasta tres horas después del inicio de la misma. En el estudio se observó que en el 80,6% (108/134) de los casos, la administración de antibióticos, se realizó en este periodo. El resto se realizó fuera de los periodos anteriores (Cuadro N° 5).

CUADRO 05

Momento de administración

Momento de administración	Casos
Más de 2 horas antes de la operación	24
De 1 a 2 horas previas a la operación	26
En los 60 minutos previos a la operación	67
Durante la operación	11
Hasta 3 horas después de la operación	04
Más de 3 horas después de la operación	02
Total	134

Una dosis de antibiótico como profilaxis es suficiente para muchos procedimientos quirúrgicos; la necesidad de más dosis en el postoperatorio no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados; pero, hay evidencia que una profilaxis con una dosis simple, tiene la misma eficacia que con dosis múltiples. En el estudio, en la mayoría de los casos, la profilaxis tuvo una duración de 24 horas o menos.

Evaluando globalmente las diversas variables a la vez: indicación, antibiótico prescrito, momento de administración y duración, se observa que la profilaxis se realizó en forma correcta en un bajo porcentaje (3,7%); esto alcanzaría el 9,7%, si consideramos a la cefalotina equivalente a la cefazolina con respecto a su farmacodinamia. La variable que más influyó, para obtener este bajo porcentaje fue el antibiótico prescrito. A la luz de los resultados obtenidos, podríamos establecer que se hace necesario el diseño y la aplicación de un protocolo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Cirugía General del HC-PNP, no solamente con el fin de mejorar la práctica clínica y todos los aspectos que involucran, sino

también optimizar el uso de los recursos económicos del hospital.

El consumo de antibióticos en profilaxis en nuestro estudio en términos de DDD/operación fue de 0,75 comparándolo con el valor obtenido de 0,53 DDD/operación por Gyssens y col (5), fue superior en un 42%, lo cual nos indica un mayor consumo de antibióticos, debido a que en nuestro estudio la duración por más de 24 horas fue de un 40% mayor y el uso de monodosis fue de 52,5% menor respecto a lo encontrado por Gyssens.

CUADRO 06

Valoración cualitativa global

Características de la prescripción	Valoración
A	66,4% (89/134)
A + B	13,4% (18/134)
A + B + C	6,8% (10/134)
A + B + C + D	3,7% (5/134)

A: Indicación correcta
B: Antibiótico correcto

C: Momento óptimo
D: Duración adecuada

VI. Conclusiones

- 1.- La profilaxis antibiótica en el Servicio de Cirugía General del HC-PNP, fue adecuada en el 9,7% de los casos y se distribuye en: indicación 66,4%, antibiótico prescrito 13,4%, momento de administración 50% y duración de la profilaxis 88,8%.
- 2.- El antibiótico más prescrito fue la cefoxitina en el 53%, seguida de la cefalotina en el 19,4% y de la asociación cloramfenicol / gentamicina en el 9% de los casos.
- 3.- El consumo de antibióticos en profilaxis, en términos de DDD/operación fue de 0,75.

VII. Referencias Bibliográficas

1. Altimiras J, Segu JL. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal J, Domin-

guez Gil A., eds. Farmacia Hospitalaria. Segunda edición. Editorial Médica Interamericana SA. Madrid. 1992: 396-435.

2. Anónimo. Antimicrobial prophylaxis in surgery. The Medical Letter Drugs Ther 1997; 37(1012): 39-45.
3. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. The New England Journal of Medicine 1992;326(5): 281-85.
4. Dellinger EP, Gross PA, Barret TL et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infection Control Hospital Epidemiology. 1994; 15: 182-188.
5. Gyssens IC, Geerligs IEJ, Dony JM, et al. Optimising antimicrobial drug use in surgery: an intervention study in a dutch university hospital. Journal Antimicrobial Chemoter 1997; 38(6): 1001-1012.
6. Gyssens IC. Preventing postoperative infections. Current Treatment Recommendations. Drugs 1999; 57(2): 175-186.
7. Howard RJ. Infecciones quirúrgicas. En: Schwartz G, Shires T, eds. Principios de cirugía. Sexta edición. México D.F. Editorial Mc Graw - Hill Interamericana. 1994: 147-177.
8. Kaiser AB. Antimicrobial prophylaxis in surgery. The New England Journal of Medicine 1986; 315(18): 1129-1135.
9. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practices of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone. 1995: 2245-2257.
10. Meakins JL. Prophylactic antibiotic. En: Meakins JL (editor). Surgical infectious. Diagnosis and treatment. New York Editorial Scientific American Inc. 1994: 139-148.
11. Nichols RL. Antibiotic prophylaxis in surgery. Current Opinion in Infectious Diseases 1994; 7: 647-652.
12. Nichols RL. Surgical antibiotic prophylaxis. Medical Clinics of North America 1995; 79(6): 509-521.
13. Torsten Sandberg, Odenholt Inga. General aspects of antimicrobial prophylaxis in surgery. En: Workshop. Antibiotic and surgery. The Norwegian medicines control authority. Drug Information Committee, Sweden 1999.

Solución de enalapril para utilización en pediatría

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 1: 43-48

MARTÍNEZ ATIENZA J*, VALDIVIA HEREDIA M L** y ATIENZA FERNÁNDEZ M***

* Becaria de la Cátedra de Bioquímica - Facultad de Farmacia - Sevilla

** Becaria de la Fundación "Reina Mercedes" - H.U. "Virgen del Rocío" - Sevilla

*** Jefe Sección - Servicio de Farmacia - Hospital Infantil "Virgen del Rocío" - Sevilla

Resumen

En el presente trabajo, se describe el procedimiento de preparación de una solución de enalapril para administración por vía oral, que por su versatilidad de dosificación en función del volumen administrado es capaz de adaptarse a las necesidades de prescripción habitual del hospital, de fácil administración y muy apropiada para su utilización en pediatría.

Palabras clave: enalapril, enalapril solución, enalapril en pediatría.

Enalapryl solution for use in pediatrics

Summary

In this article we describe the preparation procedure of an enalapryl oral solution which, due to its dosage versatility according to the volume of solution administered, is able to adjust to the needs of the usual prescriptions in pediatrics and whose easy mode of administration is suitable for the use of children.

Key words: enalapryl, enalapryl solution, enalapryl in pediatrics.

Introducción y objetivos

Antecedentes:

Desde hace dos años venimos preparando en nuestro Hospital pediátrico la solución de enalapril para administrar por vía oral. Dado el gran número de peticiones individualizadas de distintas dosificaciones de maleato de enalapril que diariamente nos eran solicita-

das al Servicio de Farmacia, que hasta entonces se preparaban en cápsulas, nos planteamos la posibilidad de elaborar una **solución** que por su versatilidad de dosificación en función del volumen administrado se adaptara a todas las necesidades que habitualmente eran prescritas, fuese una forma farmacéutica fácil de tomar, factor sumamente importante en pediatría, y nos facilitase el trabajo en la Farmacia.

Cuando en su día, revisamos la bibliografía, no encontramos ninguna formulación para enalapril y sí para captopril (1, 2). En la actualidad aparecen citas solo para suspensión (3, 4) a partir de comprimidos comerciales. Nosotros nos propusimos elaborar una solución, no pudiendo utilizar los inyectables IV (Renitec®) por contener una sal de escasa absorción (5) y alcohol bencílico como conservante, que no debe emplearse en recién nacidos, partimos del maleato puro en forma de polvo. La preparación de esta forma farmacéutica aún no ha sido descrita en la bibliografía revisada y creemos de interés la presente publicación.

El maleato de enalapril es un fármaco del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Actúa reduciendo los niveles plasmáticos de la angiotensina II, vasoconstrictor endógeno potente. Así pues, este fármaco dilata los vasos sanguíneos facilitando al corazón la tarea de bombear sangre a todas las partes del cuerpo y reduce la tensión arterial alta.

Aunque la eficacia clínica y efectos secundarios son similares para la mayoría de los IECA, existen diversas razones que hacen del maleato de enalapril el fármaco de elección en el tratamiento de algunos casos de hipertensión e insuficiencia cardíaca en pediatría. Más concretamente el enalapril es una opción ventajosa frente al captopril, muy utilizado actualmente, pues su vida media en el organismo es mayor por lo que se reduce el número de tomas del fármaco con lo que se obtiene mayor comodidad del niño y sus familiares, y un mejor cumplimiento terapéutico.

Nuestro trabajo se centró pues, en la preparación y estudio de la estabilidad química y microbiológica de una **solución** de maleato de enalapril para administración oral, forma farmacéutica idónea en pediatría, no sólo por su fácil deglución sino también por la gran versatilidad de dosificación en función del volumen administrado.

Material y Métodos

En la preparación de dicha solución utilizamos:

- Una balanza de precisión Cobos C-400 CS Max 410, $d = 0.01$ g

- Un pHmetro HANNA HI 8314
- Maleato de enalapril polvo
- Todos los demás productos químicos de la casa Meck.

Decidimos preparar la solución a una concentración de 1 mg/ml por ser la que mejor cubría la gama de dosificaciones prescritas hasta el momento en el Hospital.

Basándonos en las propiedades fisicoquímicas del enalapril (6, 3) y que su máxima estabilidad química se da en una solución de pH comprendido entre 3-3,5, utilizamos un buffer citrato al citado pH como base para su preparación (7).

Preparación del buffer citrato pH 3-3,5.- (7)

Solución A: Se obtiene mezclando volúmenes de una solución de ácido cítrico 0.1 M y otra de hidróxido sódico 1 M en la proporción 5:1 respectivamente (7).

Solución B: Solución de ácido clorhídrico 0,1 M (7).

Para obtener las proporciones de cítrico y citrato que corresponden a un pH de 3 a 3,5 (7) se mezclan volúmenes de las soluciones A y B en proporción 2: 3 respectivamente, se mide el pH y se ajusta entre 3 y 3,5. (Protocolo de trabajo I)

Preparación de la solución de maleato de enalapril 1 mg/ml.-

Se pesan 200 mg de maleato de enalapril y se vierten sobre un vaso de precipitado de 250 ml, a continuación se le añaden 150 ml de la solución buffer citrato, preparada anteriormente, agitando continuamente con una varilla de vidrio, dejar durante el tiempo necesario agitando de vez en cuando hasta completa disolución. Finalmente a la solución obtenida se le añaden 50 ml de jarabe simple que puede llevar incorporada o no la esencia de fresa. Finalmente se adiciona Nipagin (0,2 a 0,5 g).

Nosotros actualmente no le adicionamos Nipagin sino que utilizamos jarabe simple preparado a partir de "agua conservans" que lleva ya incorporados Nipagin y Nipasol, resultando así una estabilidad y conservación garantizada superior a 30 días.

Esta solución se envasa en jeringas para administración oral de 5 y 10 ml según dosis, se etiqueta y se conserva en frigorífico (4-8° C). (Protocolo de trabajo II).

Inicialmente se prepararon dos lotes, uno con esencia de fresa y otro sin esencia y en ellos se estudiaron tanto la estabilidad química del enalapril como la microbiológica.

Para ello se analizaron por HPLC muestras conservadas a distintas temperaturas y tomadas a distintos tiempos durante un mes. Finalizado el mes desde su preparación se realizó el recuento microbiológico de dichos lotes.

Resultados

Aunque aún no hemos realizado estudios de biodisponibilidad, esta solución de maleato de enalapril se viene usando en los pacientes del Hospital Infantil de "Virgen del Rocío" de Sevilla con buenos resultados y su concentra-

ción 1 mg/ml se adapta bien a las prescripciones de nuestro Hospital.

De los resultados del estudio de estabilidad química de la solución expuestas en la tabla I, se deduce que el principio activo se mantiene prácticamente inalterado en un periodo de un mes tras la preparación de la solución, tanto si ésta se conserva en nevera como a temperatura ambiente.

De los resultados del estudio microbiológico, expuestos en la tabla II, se deduce que la contaminación por microorganismos es cuantitativamente menor cuando la solución se conserva en nevera 2-8° C.

Conclusiones

El proceso descrito lleva a la preparación de una solución oral de maleato de enalapril de gran utilidad en pediatría hospitalaria, con buenos resultados terapéuticos y que se conserva en óptimas condiciones en nevera durante un mes.

TABLA I
Estudio de la estabilidad química de la solución

Días/Condiciones	Ambientales		En frigorífico	
	Con esencia	Sin esencia	Con esencia	Sin esencia
7	97,50%	97,40%	97,50%	97,70%
14	97,60%	97,90%	97,50%	98,10%
28	98,10%	97,40%	98,30%	98,60%
media	97,70%	97,60%	97,80%	98,10%

TABLA II
Estudio microbiológico de la solución

Recuentos/ Condiciones	Ambientales		En frigorífico	
	Con esencia	Sin esencia	Con esencia	Sin esencia
Bacterias Aeróbicas	70 U	10 U	16 U	5 U
Hongos y levaduras	25 U	7 U	0 U	10 U
E. coli	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia
Salmonella	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia
St. Aureus	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia
Ps. Aeruginosa	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia

Agradecimientos

A la Supervisora de la Unidad de Cardiología Pediátrica, D^a Josefa Calvo por su colaboración en las pruebas realizadas para el establecimiento de la presentación más adecuada para la solución preparada, objeto de este trabajo.

Referencias

1. M^o T S Miguel, M^o N Vila, M^o D Nájera y J M^o Alonso. Manual de Formulaciones pediátricas orales (Recopilación bibliográfica). Editorial Raspo, Barcelona, 1997: 17.
2. M.^o V Álvarez Rabanal, A Molina, A M Escrivá, et al. Manual de Fórmulas Magistrales y Normalizadas. Ed. Prensa Universitaria, Palma de Mallorca, 1993:113.
3. Martindale. The complete drug reference. Ed Kathleen Parfit, Pharmaceutical Press, 32 ed. 1999: 863-864.
4. Micromedex, International Healthcare Series, vol 102, 1999.
5. Physicians Desk Reference, 43 ed, 1989: 1406.
6. Domenic P Ip and Gerals Brenner. Enalapril maleate. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol 16 Ed Klaus Florey New Jersey. Academic Press, 1987 : 207-243.
7. Geigy Scientific Tablas. Ed. C. Lentner. Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland. 8^o Ed. 1984:59-60.

Protocolo 1

Hospital Universitario "Virgen del Rocío" Servicio de Farmacia-Unidad de Farmacotecnia de Hospital Infantil

BUFFER CITRATO pH 3-3,5

COMPOSICIÓN

Solución A 160 ml

Solución B 240 ml

Sol. A ó B c.s.p. ajustar el pH a 3-3,5

MATERIAL

- Matrices aforados de 500 ml y de 50 ml
- Vasos de precipitado
- Balanza
- Papel de filtro
- Varillas de vidrio

Conservación

Frigorífico

Caducidad

4 meses

Administración

Excipiente para otros preparados

MODUS OPERANDI

Partimos de la fórmula siguiente:

x ml de sol A + (100-x) ml de sol B (Ver Tablas Geygi). x, varía según pH.

Para pH 3-3,5 hay que utilizar la siguiente proporción:

40 ml de sol A + 60 ml de sol B.

SOLUCIÓN A.-

Está compuesta de:

500 ml de sol de ac. cítrico 0,1 M + 100 ml de sol de Na OH 1M.

Solución de ácido cítrico monohidratado 0,1 M.-

Pesar 10,5 g de ácido cítrico monohidratado y disolver en matraz aforado con cantidad suficiente de agua destilada hasta 500 ml.

Solución de hidróxido sódico 1M.-

Preparación de la sol madre de Na OH: Pesar 25 g de hidróxido sódico en vaso de precipitado previamente tarado, y añadir un poco de agua, pasar a un matraz aforado de 50 ml, completar hasta el aforo del matraz con la cantidad suficiente de agua destilada.

Filtrar por papel para eliminar el carbonato sódico.

De esta sol madre o filtrado tomar 40 ml y completar con agua destilada en un matraz aforado de 500 ml.

SOLUCIÓN B.-

Solución de ácido clorhídrico 0,1 M: Disolver 3,64 g de CLH en 1 litro de agua destilada. (Como disponemos de un CLH de riqueza = 37%, tomamos 4,9 ml de nuestro preparado comercial) y completar con agua destilada hasta 500 ml en matraz aforado.

INDICACIONES

Excipiente para otros preparados, especialmente sol de enalapril y subiéndole a pH 4-5 acetazolamida en suspensión.

OBSERVACIONES

El ácido clorhídrico es fumante. Sus vapores son sumamente irritantes, se debe manejar con las precauciones adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Martindale
- 2.- Tablas Ciba-Geigy

Protocolo II

Hospital Universitario "Virgen del Rocío" Servicio de Farmacia-Unidad de Farmacotecnia de Hospital Infantil

ENALAPRILO solución 1 mg/ml**COMPOSICIÓN**

Sol buffer citrato pH 3-3,5 150 ml
 Maleato de enalaprilato 200 mg
 Jarabe simple 50 ml

Conservación

Frigorífico

Caducidad

1 mes

Administración

Oral

MATERIAL

- Balanza de precisión
- Probeta de 200 ml
- Vaso precipitado de 250 ml
- Varilla de vidrio
- pHmetro

MODUS OPERANDI

- 1.- Preparar solución buffer a pH 3-3,5
- 2.- Medir en una probeta 150 ml de la solución de buffer
- 3.- Pesar 200 mg de maleato de enalaprilato
- 4.- Verter el enalaprilato sobre un vaso de precipitado, incorporar la solución de buffer agitando
- 5.- Seguir agitando hasta completa disolución. Si la solución de buffer está fría suele tardar en disolverse algo más de media hora
- 6.- Añadir 50 ml de jarabe simple HIVR

INDICACIONES

Inhibidor de la ECA,ttº de hipertensión e insuficiencia cardíaca

OBSERVACIONES

Debe envasarse en jeringas para administración oral
 El jarabe se prepara con "agua conservans". (HIVR)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Experiencia propia a base de pruebas y ensayos de estabilidad
- 2.- Tablas Científicas CIBA-GEIGY
- 3.- Dominic P. and Gerald BRENNER págs.: 236-243
- 4.- American Journal Hospital Pharmacy 1966.23,628.
- 5.- Martindale
- 6.- Micromedex

Uso de medicamentos prescritos y retraso de la consulta médica por automedicación, en los pacientes adultos mayores

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 1: 49-57

Q.F. CATHERINE RAMÍREZ C (1), Q.F. CATALINA DOMEQ J (2), DRA. CRISTINA ESCOBAR (3)

(1) Hospital San José. Complejo Hospitalario del Servicio de Salud Metropolitano Norte, Chile

(2) Escuela de Química y Farmacia. Instituto de Química. Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile

(3) Programa del Adulto. Ministerio de Salud de Chile

Resumen

El propósito del estudio fue determinar el perfil epidemiológico de los pacientes adultos mayores, que concurren a consultar al consultorio de atención primaria del Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile, desde abril a julio de 1997, las necesidades y dificultades involucradas en el uso de los medicamentos, el nivel de automedicación y el retraso de la consulta médica por esta causa.

Se entrevistaron 201 pacientes, cada uno usaba 2,1 medicamentos prescritos y 1,9 automedicadas. Las mujeres principalmente concurren por consulta médica. Los medicamentos más usados, tanto prescritos como autorrecomendados fueron los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) en un 20,4% por prescripción y 35,0% por automedicación. Dentro del porcentaje de los prescritos, el 13,7% correspondió a pacientes que informaron síntomas o signos de reacciones adversas a medicamentos (RAMs). El incumplimiento de tratamiento se debió en un 46,6% a olvido de las instrucciones. En un 29,4% de los casos la automedicación se debió a problemas respiratorios. Las causas de consultas médicas más frecuentes fueron en un 28,4% a problemas reumáticos y traumáticos, seguido de síntomas respiratorios (18,4%) e indisposición gastrointestinal (15,9%). El 34,3% de los pacientes retrasó la consulta debido a automedicación y los medicamentos más involucrados fueron los AINEs, los jarabes para la tos y los antibióticos.

Palabras clave: geriatría, medicamentos, automedicación, retraso de la consulta médica.

Use of prescribed drugs and delay in the medical consultation caused by self-medications among elderly patients

Summary

The purpose of this study was to determine the epidemiological profile of elderly patients, that attended consultations of the health primary level at, Consultorio del Servicio Metropolitano Central from Chile, in april to july 1997, the needs and difficulties involved in the use of medicines, the self medication level, and the medical consultation delay due to self medication.

201 patients were interviewed, each one had 2,1 medicines prescribed and 1,9 self instructions. Mainly women attend to medical consultation. The medicines most used, both prescribed and self-prescribed, were non steroid antiinflammatories (NSAIs) in a 20,4% for instructions and a 35,0% for self instructions. Within the porcentage of instructions, the 13,7% corresponded to patients reporting a symptom or sign of adverse drug reactions (ADR). The non compliance of treatments was due in a 46,6% of instructions to dose forgetfulness. The self medications cause mores frequent corresponded in a 29,4% of self prescriptions to the presence of any respiratory disorder. The medical consultation cause more frequent corresponded in 28,4% of patients to rheumatic and/or traumatic ailments, followed by respiratory set of symptoms (18,4%) and gastrointestinal indisposition (15,9%). 34,3% patients has delayed the consultations because of self medications and medicines involved were mainly NSAIs, cough syrups and antibiotics.

Key words: *geriatrics patients, medicines, self medications, delayed the consultations.*

Introducción

Cada día la expectativa de vida de los seres humanos se prolonga, proyectándose un aumento paulatino de la población de adultos mayores de 65 años, en los próximos años. Este cambio demográfico, implica nuevos desafíos en el ámbito económico, social y de salud, ya que este grupo de individuos está más expuesto a sufrir enfermedades, especialmente las denominadas crónicas, y por tanto, utiliza un mayor número de medicamentos (1, 2). También, ellos presentan un riesgo más alto de sufrir reacciones adversas a los medicamentos (RAMs), tienen más dificultades para administrarse los fármacos, a incumplir con su terapia y en muchos casos, se automedican (1-4).

Diversos estudios señalan que entre un 50% a 75% de los adultos mayores consume algún tipo de medicamento y que en promedio, reci-

birán entre 2 a 4 prescripciones por persona (3). También, señalan que los medicamentos más prescritos son los antihipertensivos, los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fármacos que se utilizan en patologías cardiovasculares y reumáticas (1-5). También, se encuentra entre los adultos mayores, un alto grado de automedicación que alcanza incluso hasta un 82% de los pacientes (4). Esta situación favorece la polifarmacia, e involucra diversos riesgos para el individuo entre las que se pueden mencionar el aumento de interacciones medicamentosas, la generación de RAMs, encubrimiento de cuadros clínicos y retardo de la consulta médica (2, 4, 6, 7-10).

Por esta razón, fue de interés caracterizar el uso de medicamentos entre los adultos mayores, determinar el nivel de automedicación y el retraso de la consulta médica por esta última causa.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en el Consultorio N° 1 del Servicio de Salud Metropolitano Central en Chile, durante los meses de abril a julio de 1997.

Se ingresó al 20% de los pacientes adultos mayores que concurrió a la consulta morbilidad, que estaban en condiciones de ser entrevistados y que accedieron voluntariamente a ella. Los enfermos fueron entrevistados mientras permanecían en la sala de espera de la consulta, antes de ser atendidos por el médico.

En la entrevista farmacéutica se identificó al paciente según sexo, edad, nivel educacional, estado civil, actividad, tiempo de asistencia al consultorio, condición de cronicidad y el motivo de la consulta. Se consignaron las características patológicas y uso de medicamentos de los pacientes. Se precisó los medicamentos prescritos por el médico tratante y los automedicados, que eran consumidos por paciente al momento de la consulta, precisándose el tiempo de inicio del tratamiento, la forma y dificultad de administración, efectividad narrada por el paciente, los antecedentes de RAMs y el cumplimiento de la terapia, causa y origen de la automedicación y retraso de la consulta médica debida a ella.

Se entendió por retraso de la consulta médica por automedicación las consultas que coincidieron con la causa que motivó la automedicación.

Todos los datos recolectados se consignaron en un formulario denominado "Uso de Medicamentos en Adultos Mayores", el cual fue especialmente diseñado para el estudio.

Los datos fueron procesados en el programa computacional Epi-Info, versión 6,01 de agosto de 1994.

Resultados

Al estudio ingresaron 201 pacientes, de los cuales, el 76,6% era de sexo femenino, el 67,7% tenía entre 65 a 74 años, el 74,1% tenía educación básica, el 37,8% era casado y el 35,8% viudo, el 43,3% jubilado y 37,3% pensionado, el 75,1% asistía por más de un año al consultorio y el 77,1% no ostentaba la condición de cronicidad según lo definido en el estudio. Al analizar según la edad de los pacientes,

las tendencias anteriormente descritas se mantuvieron excepto, en el estado civil donde los mayores de 75 años y más aumentó la viudez, en cuanto al sexo, las damas mayoritariamente eran viudas y los varones casados; las pacientes eran pensionadas y jubiladas, mientras que los varones eran principalmente jubilados, el tiempo de asistencia al consultorio fue mayor entre las damas que los varones (Tabla N° 1).

El 28,4% tenía una patología reumatológica y traumatológica, el 18,4% respiratorio; el 15,9% gastrointestinal; el 9,0% cardiovascular. También se encontró que hubo coincidencia entre el motivo de consulta relatado por el paciente y el diagnóstico emitido por el médico, en las patologías cardiovasculares y reumatológicas, porcentajes similares se encontraron en las de tipo dérmico (Tabla N° 2).

Entre los pacientes estudiados se encontró que cada uno de ellos consumía un promedio de 2,1 prescripciones médicas. Mientras que el 86,1% dijo consumir medicamentos no prescritos por el médico, este hecho alcanzó a 337 autoindicaciones con un promedio de 1,9 por paciente. El 81,0% de las autoprescripciones correspondió a pacientes de sexo femenino y en el 68,5% de los casos, a adultos que tenían entre 65 y 74 años.

Los fármacos más consumidos tanto prescritos como autorrecomendados fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en el 20,4% y 35,0% de las indicaciones y autoindicaciones, respectivamente. En el caso de los medicamentos prescritos se encontró que a los AINEs le seguían el nifedipino con un 10,9%, enalapril 6,6%, ranitidina 5,2% y glibenclamida 4,3%. En el caso de las autoindicaciones a los AINEs les siguió el ácido acetilsalicílico con un 18,7%, el metamizol sódico (14,8%), paracetamol (10,7%), los antitusivos con un 5% y los antiácidos 4,7% (Tabla N° 3).

Las causas de automedicación estuvieron dadas en el 29,4% por problemas respiratorios, el 26,7% a artralgias, el 12,5% a cefaleas y molestias gástricas el 10,3%. Mientras que el origen estuvo dado en un 49,5% de ellas a repetición de receta, el 23,4% a recomendación de algún familiar, el 17,2% fue personal, el 8,6% en la farmacia y el 1,2% a enfermera (Tabla N° 4).

TABLA 1

Descripción de la población en estudio según sexo, edad y diversos factores asociados

FACTORES	SEXO		EDAD		TOTAL %
	Femenino %	Masculino %	65-74 años %	>75 años %	
SEXO					
Femenino	-	-	75,7	78,5	76,0
Masculino	-	-	24,3	21,7	23,4
Total	-	-	100,0	100,0	100,0
EDAD					
65- 74 años	66,9	70,2	-	-	67,7
> 75 años	33,1	29,8	-	-	32,2
Total	100,0	100,0	-	-	100,0
ESCOLARIDAD					
Analfabeto	2,6	2,1	3,7	-	2,5
Básica	76,0	68,1	70,6	81,5	74,1
Media	20,1	23,4	23,5	15,4	20,9
Superior	1,3	6,4	2,2	3,1	2,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
ESTADO CIVIL					
Casado	29,2	66,0	45,6	21,5	37,8
Separado	8,4	6,4	8,9	6,2	8,0
Soltero	21,4	8,5	19,8	15,4	18,4
Viudo	41,0	19,1	25,7	56,9	35,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
ACTIVIDAD					
Comerciante	-	2,1	0,7	-	0,5
Indigente	18,2	12,8	20,6	9,2	17,0
Jubilado	39,6	55,3	41,2	47,7	43,3
Obrero	0,6	6,4	2,9	-	1,9
Pensionado	41,6	23,4	34,6	43,1	37,3
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
TIEMPO ASISTEN.					
Más de un año	77,9	66,0	73,5	78,5	75,1
Menos de un año	22,1	31,9	25,7	21,5	24,4
Sin consignar	-	2,1	0,8	-	0,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
CRONICIDAD					
No	77,3	76,6	77,2	77,0	77,1
Sí	22,7	23,4	22,8	23,0	22,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

En cuanto a la efectividad del tratamiento, la mayoría de los pacientes (70,6%) opinó que era bueno y este porcentaje aumentó entre los que tenían 75 años y más y las pacientes de sexo femenino (Tabla N° 5). Mientras, que el 13,7% de los pacientes relató haber presentado en algún momento alguna RAMs y esta cifra fue

mayor entre los enfermos de 65 a 74 años (18,7%), las pacientes de sexo femenino (18,1%) y aquellos que no sufrían alguna patología crónica (17,2%) (Tabla N° 6). Es importante destacar que de las 337 autoindicaciones el 8,9% de ellas originó alguna RAM, siendo las más frecuentes las molestias gastrointestinales.

TABLA 2
Motivo de consulta y diagnóstico emitido según sexo y edad

FACTORES	MOTIVO DE CONSULTA								
	C.V. %	N. %	R. y T. %	G.U. %	R. %	D. %	G.I. %	Otros %	Total %
SEXO									
Femenino	6,5	5,8	29,2	3,2	19,5	3,9	17,0	14,9	100,0
Masculino	17,0	2,1	25,5	14,9	14,9	4,3	12,8	8,5	100,0
Total	9,0	5,0	28,4	18,4	18,4	3,9	15,9	13,4	100,0
EDAD									
65-74 años	8,8	3,7	30,1	7,4	16,2	5,1	14,7	14,0	100,0
> 75 años	9,2	7,7	24,6	3,1	23,1	1,5	18,5	12,3	100,0
Total	9,0	5,0	28,4	6,0	18,4	3,9	15,9	13,4	100,0

C.V. = cardiovascular; N. = neurología; R. y T. = reumatología y traumatología; G.U. = genitourinario; R. = respiratorio; D. = dérmico; G.I. = gastrointestinal.

FACTORES	DIAGNÓSTICO								
	C.V. %	N. %	R. y T. %	G.U. %	R. %	D. %	G.I. %	Otros %	Total %
SEXO									
Femenino	8,4	10,4	30,0	1,9	15,6	2,6	18,8	12,3	100,0
Masculino	10,6	8,5	23,4	17,0	12,8	6,4	14,9	6,4	100,0
Total	9,0	10,0	28,4	5,5	14,9	3,5	17,9	10,8	100,0
EDAD									
65-74 años	7,4	9,5	31,6	5,9	13,2	3,7	18,4	10,3	100,0
> 75 años	12,3	10,8	21,5	4,6	18,5	3,1	16,4	12,3	100,0
Total	9,0	10,0	28,4	5,5	14,9	3,5	17,9	10,8	100,0

C.V. = cardiovascular; N. = neurología; R. y T. = reumatología y traumatología; G.U. = genitourinario; R. = respiratorio; D. = dérmico; G.I. = gastrointestinal.

El incumplimiento de tratamiento alcanzó a un 27,5% de los pacientes y fue mayor entre los que tenían 75 años y más, entre los pacientes varones y entre los crónicos.

En la Tabla N° 7 se señala si el paciente retrasó la consulta médica por automedicación según los factores en estudio. De los 201 pacientes, el 34,3% retrasó la consulta por automedicación y fue más frecuente entre las mujeres, en los pacientes que tenían 65 a 74 años, los separados y viudos, los que tenían enseñanza superior y los no crónicos. De los 69 pacientes que retrasaron la consulta por este hecho, el 37,7% demoró entre una semana y un mes, el 29,0% menos de una semana y el 33,3% por más de un mes.

En cuanto a los medicamentos involucrados, en el retraso de la consulta médica, se encontró que en el 46,4% se debió al uso de algún AINEs, el 8,7% a los antitusivos, el 7,2% a los antibióticos, el 5,8% a la utilización de nifedipino, los anti-gripales y en un 4,3% a los antiespasmódicos. Los antiácidos, salbutamol y ranitidina se les atribuyó en conjunto el 8,7% del retraso, el resto estuvo conformado por medicamentos utilizados en enfermedades cardiovasculares como digoxina e inhibidores de la enzima convertidora entre otros.

Discusión y conclusiones

Las mujeres eran las que más frecuentemente consultaron, tenían una vida más prolongada y

TABLA 3

Medicamentos más frecuentemente prescritos y automedicados en los pacientes estudiados

Medicamentos prescritos	%	Automedicados	%
AINEs	20,4	AINEs	35,0
Nifedipino	10,9	AAS	18,7
Enalapril	6,6	Antitusivos	5,0
Ranitidina	5,2	Antiácidos	4,7
Glibenclamida	4,3	Calcio	4,2
Hidroclorotiazida	3,3	Vitaminas	3,3
Vitaminas	3,3	Nifedipino	2,1
Diazepam	3,3	Antiespasmódico	2,1
Calcio	2,8	Ranitidina	1,8
Timolol	2,4	Propranolol	1,2
Metildopa	1,9	Otros	21,9
Otros	35,6	Total	100,0
Total	100,0		

TABLA 4

Origen de la automedicación según edad, sexo y cronicidad de la patología

FACTORES	ORIGEN DE LA AUTOMEDICACIÓN					Total %
	Enfermera %	Familiar %	Farmacia %	Personal %	Repetición %	
EDAD						
65-74 años	1,3	24,7	8,2	15,2	50,6	100,0
> 75 años	0,9	20,8	9,4	21,7	47,2	100,0
Total	1,3	23,4	8,6	17,2	49,5	100,0
SEXO						
Femenino	0,8	22,7	8,8	17,9	49,8	100,0
Masculino	3,1	26,6	7,8	14,1	48,4	100,0
Total	1,2	23,4	8,6	17,2	49,5	100,0
CRONICIDAD						
No	1,5	25,2	9,0	16,2	48,1	100,0
Sí	-	16,9	7,0	21,1	55,0	100,0
Total	1,2	23,4	8,6	17,2	49,5	100,0

por tanto, mostraron mayor probabilidad de enviudar. Del mismo modo, son las que tuvieron una mayor antigüedad en consulta médica, se automedicaban y retrasaron por la misma razón, la consulta con el médico (2).

Cabe destacar, la alta concordancia entre los motivos de concurrencia que manifestaron los

pacientes con los diagnósticos emitidos por los médicos, y que estos últimos, correspondieron al perfil de patologías que afectan frecuentemente a los adultos mayores. Este mismo perfil determinó, en gran medida, los medicamentos más utilizados por los pacientes ya sean prescritos por el médico y para los automedicados. Coincidiendo con lo publicado en la literatura,

TABLA 5

Efectividad del tratamiento según edad, sexo y cronicidad de la patología

FACTORES	EFECTIVIDAD				
	Buena %	Mala %	No sabe %	Regular %	Total %
EDAD					
65 - 74 años	70,0	8,5	6,9	14,6	100,0
> 75 años	71,6	7,4	7,4	13,6	100,0
Total	70,6	8,1	7,1	14,2	100,0
SEXO					
Femenino	71,7	7,5	7,0	13,8	100,0
Masculino	67,3	9,6	7,7	15,4	100,0
Total	70,6	8,1	7,1	14,2	100,0
CRONICIDAD					
No	67,9	11,6	7,1	13,4	100,0
Sí	73,7	4,0	7,1	15,2	100,0
Total	70,6	8,1	7,1	14,2	100,0

TABLA 6

Antecedentes de reacciones adversas a medicamentos según edad, sexo y cronicidad de la patología

FACTORES	REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS		
	Medicamentos prescritos		TOTAL %
	NO %	SÍ %	
EDAD			
65 - 74 años	81,5	18,5	100,0
> 75 años	93,8	6,2	100,0
Total	86,3	13,7	100,0
SEXO			
Femenino	85,0	15,0	100,0
Masculino	90,4	9,6	100,0
Total	86,3	13,7	100,0
CRONICIDAD			
No	89,3	10,7	100,0
Sí	82,8	17,2	100,0
Total	86,3	13,7	100,0

por diversos autores, los medicamentos más usados fueron los AINEs en ambos casos, mientras que para el resto, entre los indicados por un médico, se encontraron utilizados en patologías crónicas y entre los autorrecomendados, los de tipo sintomático (1, 3, 6, 10, 11). Sin embargo, y más allá de lo encontrado en cuanto al consumo de medicamentos, en forma general, se

puede expresar que prácticamente no existió polifarmacia, ya que se encontró 2,1 indicaciones médicas por paciente, cifra inferior a lo informado en la literatura, en estudios realizados en países extranjeros, mas es similar a lo encontrado en nuestro medio. Sin embargo, es de cuidado que en promedio cada paciente reciba casi dos fármacos automedicados, este

TABLA 7

Retraso de la consulta por automedicación según factores en estudio

FACTORES	RETRASO DE LA CONSULTA				
	NO		SI		TOTAL N
	N	%	N	%	
EDAD					
65 - 74 años	87	64,0	49	36,0	136
> 75 años	45	69,2	20	30,8	65
Total	132	65,7	69	34,3	201
SEXO					
Femenino	97	63,0	57	37,0	154
Masculino	35	74,5	12	25,5	47
Total	132	65,7	69	34,3	201
ESTADO CIVIL					
Casado	51	67,1	25	32,9	76
Separado	9	56,2	7	43,8	16
Soltero	26	70,3	11	29,7	37
Viudo	46	63,9	26	36,1	72
Total	132	65,7	69	34,3	201
ESCOLARIDAD					
Analfabeto	4	80,0	1	20,0	5
Básica	103	69,1	46	30,9	149
Media	24	57,1	18	42,9	42
Superior	1	20,0	4	80,0	5
Total	132	65,7	69	34,3	201
CRONICIDAD					
No	98	63,2	57	36,8	155
Sí	34	74,0	12	26,0	46
Total	132	65,7	69	34,3	201

resultado, contrario a lo publicado para las prescripciones médicas, es superior a lo informado en diversos estudios (1-6). El rango de automedicación informado es de un 48,0% y 77,0% de los pacientes.

Un aspecto interesante del estudio se refiere a la opinión que tienen los pacientes de su tratamiento. Aunque no se encontraron referencias en la literatura revisada, se tiene la percepción de que en general los enfermos, no aceptan su terapia y que mayormente los consumen obligados por su enfermedad, por lo que la opinión de efectividad reconocida es gratificante, tanto para el equipo de profesionales que los atienden, como para el paciente mismo.

Por otro lado, lo encontrado en relación al riesgo de la terapia, esto es las RAMs presentadas

por los pacientes, se identificó un porcentaje menor a lo informado en la literatura, y en nuestro medio. Sin embargo, al analizar la influencia de la edad, el sexo y la cronicidad de la patología, se encontraron las tendencias ya establecidas por otros autores (7, 8, 12).

Por último, el retraso de la consulta médica por el uso de medicamentos por autorrecomendación afectó a más de un 30,0% de los pacientes. Aunque no se encontró información en la literatura, de igual modo que en el caso de la efectividad de terapia, se tiene la percepción que ésta sería alta, y los resultados corroboraron este hecho. Cabe hacer notar que los pacientes al retrasar la consulta, al momento de concurrir al Consultorio, inducirían mayor complicación de la patología, hecho que determinaría mayor costo para el paciente y el sistema de atención de salud.

De igual modo, es importante mencionar que muchos de los medicamentos consumidos por los pacientes por automedicación, en muchos países y legislaciones se encuentran como fármacos de venta libre, por lo que sería recomendable no sólo publicitar dichos medicamentos, sino que además iniciar campañas informativas para la población, y cautelar su uso, por los profesionales que laboran en las farmacias privadas que los dispensan.

Referencias

1. Domecq C., Belmar A., "Atención Primaria de Salud: Evaluación médica de los medicamentos disponibles para el adulto mayor". *Rev. de la OFIL* 1996, 6(3): 151-160.
2. Anderson R., Miller S., "Geriatric drug therapy". In Herfindal E.T. "Clinical pharmacy and therapeutics". Fifth edition. Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1992, págs: 1489-1507.
3. Domecq C., Vargas M., Silva J., "Medicamentos más prescritos en un centro geriátrico de Santiago". *Rev. de la OFIL* 1992,2(4): 205-210.
4. Honing P., Cantinela L., "Polypharmacy, pharmacokinetics perspectives". *Clin. Pharmacokinet.* 1994, 26(2):85-90.
5. Domecq C., Mascaro J., "Hábitos de prescripción de medicamentos en pacientes ambulatorios". *Acta Farmacéutica Bonaerense* 1996, 15(4): 251-259.
6. Everitt D., Avorn J., "Drug prescribing for the elderly". *Arch. Intern. Med.* 1986, 146 (12): 2393-2396.
7. Koecheler J., Meon L., Dermont J., "Adverse drug reactions in an elderly outpatient population". *A.J.H.P.* 1992, 49(1): 90-96.
8. Domecq C., Belmar A., "Atención Primaria de Salud: Antecedentes de reacciones adversas a medicamentos en pacientes adultos mayores". *Cuad. Med. Soc.* 1995,36(3): 13-17.
9. Tett S., Higgins G., Armour C., "Impact of pharmacist interventions of medication management by elderly: A review of the literature". *Ann. Pharmacother.* 1995, 27(1): 80-86.
10. Sánchez E., Nazal M., Saldías C., Kaempfer A., "Encuesta sobre consumo de medicamentos en el Gran Santiago". *Rev. Med. de Chile* 1984. 112: 185-191.
11. Sanhueza A.M., Domecq C., Pinilla E., Apud J.P., "Evaluación del impacto de un programa educativo en pacientes ambulatorios que consumen analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos". *Rev. de la OFIL* 1993, 3(6):381-389.
12. Col N., Fanale J., Kronholm P., "The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly". *Arch. Intern. Med.* 1990,150(4):841-845.
13. Calderón M., Vargas M., Domecq C., "Ingreso hospitalario por incumplimiento de tratamiento en pacientes crónicos cardiovasculares y con enfermedades respiratorias". *Acta Farmacéutica Bonaerense* 1997, 16(4): 237-244.

Estudio de utilización de antibióticos en un Hospital Pediátrico mexicano

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 1: 58-64

JUAN MIGUEL GONZÁLEZ VELASCO*, FELA VISO GUROVICH**

*Servicio Social en Investigación. Servicios Farmacéuticos. Hospital del Niño DIF-Hidalgo. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México

**Coordinadora de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Hospital del Niño DIF-Hidalgo. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue analizar la utilización de antibióticos en el Servicio de Lactantes durante el periodo 1 de febrero a diciembre de 1998 del Hospital del Niño DIF-Hidalgo.

Para ello se utilizó como parámetro de medida la Dosis Diaria Definida (DDD)/100 estancias-día propuesta por el Nordic Council on Medicines con algunas modificaciones en base a la Dosis Diaria Real (DDR).

Los resultados indicaron que el grupo de antibióticos más utilizado fueron los betalactámicos (73.32%), seguido de los aminoglucósidos (16.77%) y otros antibióticos (9.91%).

Las características de este Servicio del hospital, en el cual se atiende un alto porcentaje de pacientes pediátricos con patologías de vías respiratorias, síndromes diarreicos e infecciones de vías urinarias, justifican el empleo de estos grupos de medicamentos.

Palabras clave: *estudios de Utilización de Medicamentos, antibióticos, Dosis Diaria Real (DDR).*

Antibiotics Utilization Study Expressed in Daily Defined Doses/100 stay-day in the Hospital del Niño DIF-Hidalgo. México

Summary

The objective of this research work was to study the utilization of antibiotics in the breast feeding children's Service, during eleven months at the Hospital del Niño DIF-Hidalgo.

We used the Defined Daily Dose (DDD) 100 stay-day proposed by The Nordic Council on Medicines and we compared it with a modified parameter called Real Daily Dose (RDD).

The results indicated that the most widely used group of antibiotics were the betalactams (73.32%) followed by aminoglycosides (16.77%) and others antibiotics (9.91%).

Considering the principal pathologies presented by the patients in this Hospital: respiratory infections, diarrheic syndromes and urinary syndromes, the use of these antibiotics is justified.

Key words: *Drugs Utilization Studies, antibiotics, Real Daily Doses (RDD).*

Introducción

La Farmacoepidemiología como línea de investigación, que en un principio se llamó Epidemiología del Medicamento, se define como la aplicación del conocimiento epidemiológico, sus métodos y su razonamiento al estudio de los efectos (benéficos y adversos) y el uso de los medicamentos en grupos humanos. Dentro de la farmacoepidemiología se pueden realizar diversos estudios tales como: sistemas de reporte de reacciones adversas y estudios de utilización de medicamentos. Estos últimos, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definen como los estudios sobre mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en la sociedad tomando en consideración sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas¹. Entre los tipos de estudios de utilización de medicamentos podemos mencionar: los estudios sobre la oferta de medicamentos, estudios cuantitativos de consumo, estudios cualitativos de consumo, estudios de hábitos de prescripción médica, estudios de cumplimiento de la prescripción y la vigilancia orientada a estudios específicos. De esta forma, podemos cuantificar

el estado actual del consumo de medicamentos, estimar y planificar las necesidades del suministro de los mismos, determinar el perfil de su aplicación en relación al tiempo, determinar el mal uso o abuso de medicamentos, calcular la incidencia de reacciones adversas y/o interacciones medicamentosas y, cuando no existan estadísticas de morbilidad fiables, obtenerlas a partir del consumo de medicamentos específicos, así como definir los proyectos de investigación sobre riesgo/beneficio y costo/efectividad (Farmacoeconomía).

Para disminuir los problemas originados por el uso indiscriminado de los medicamentos, principalmente reacciones adversas, aparición de cepas resistentes en el caso del uso de antibióticos o el gasto innecesario de los mismos, es preciso establecer un control sobre la utilización de éstos. El control comienza por el conocimiento del estado actual del consumo de medicamentos y la puesta en marcha de una serie de medidas que tiendan a una utilización más racional. Dentro de este marco los Estudios de Utilización de Medicamentos, son una herramienta importante para alcanzar dichas metas².

Es importante señalar que los estudios de utilización de medicamentos deben realizarse de una manera sistemática y con una periodicidad establecida, como parte de los programas de aseguramiento de calidad de la atención médica, y comparar los resultados obtenidos, incluyendo los publicados por otros hospitales. Para establecer, de esta manera, índices de referencia de comparación^{3, 4}.

El objetivo general del proyecto fue conocer el consumo de antibióticos durante el periodo de estudio así como determinar la relación diagnóstico versus tratamiento.

Materiales y método

Se hará un estudio retrospectivo-prospectivo del consumo de antibióticos en el Servicio de Lactantes del Hospital del Niño DIF-Hidalgo durante el periodo febrero/diciembre 1998; que correspondió a un estudio cuantitativo de consumo y de hábitos de prescripción médica⁵.

El hospital es una institución de segundo nivel y el Servicio de Lactantes, en específico, cuenta con 17 camas.

Como unidad técnica de medida se empleó la DDD/100 camas al día^{6, 7, 8, 9, 10, 11}, parámetro que nos permitió establecer posteriormente estimaciones comparativas de utilización de medicamentos en el hospital.

$DDD/100 \text{ camas al día} = A \times 100 / B \times T \times C \times F$

A = Cantidad total del medicamento dispensado en el periodo de tiempo considerado, en la misma unidad que la DDD.

B = DDR establecida para el medicamento.

C = Número de camas.

F = Fracción de ocupación del servicio.

T = Periodo de tiempo de observación, expresado en días.

La cantidad total de antibióticos dispensados a estudiar se obtuvieron de las estadísticas mensuales de los Servicios Farmacéuticos del Hospital, que se obtienen de manera rutinaria a partir de la revisión de las hojas de expediente, durante los pases de visita por el Servicio de Lactantes.

La DDD se define como la dosis diaria de mantenimiento empleada rutinariamente para la indicación principal. No debe ser interpretada nunca como la dosis terapéutica recomendada. Proporciona la posibilidad de comparar el consumo de distintos medicamentos o grupos de medicamentos a nivel nacional y/o internacional; En muchos casos no coincidirá necesariamente con la dosis utilizada¹².

Se adoptaron las DDD establecidas por la Drug Utilization Research Group (DURG). Tomando en consideración los criterios metodológicos de la World Health Organization for Europe, específicamente el DURG^{13, 14}. En relación a la utilización de la DDD para niños con peso promedio de 25 Kg a adultos de 70 Kg, se adoptó la unidad DDR (Dosis Diaria Real), la cual representó la DDD acorde al tipo de paciente, es decir, DDD para lactantes.

Por lo tanto, el proyecto deberá evaluar y establecer nuevas unidades de medida para estudios posteriores, publicaciones e información al DURG, dado que las unidades de DDD fueron determinadas en Europa y en América Latina no existen parámetros de referencia.

Los antibióticos a estudiar se agruparon según la Clasificación Anatómica Químico Terapéutica (ATC) adoptada por el Nordic Council on Medicines y ampliamente difundida en todo el mundo (ver Tabla 1).

Finalmente, se hizo el análisis de la relación diagnóstico versus tratamiento a través del consumo de antibióticos y las 10 principales causas de morbilidad y mortalidad en el Servicio.

Resultados

En la tabla 1 se indican las DDD del Nordic Council on Medicines utilizadas en el Servicio de Lactantes.

La tabla 2 incluye los porcentajes de consumo de cada antibiótico con respecto al total de antibióticos, que fueron utilizados en dicho periodo (figura 1) según la vía de administración.

En la tabla 3 se muestran las DDD/100 estancias-día totales por subgrupo de antibióticos.

De acuerdo a los subgrupos terapéuticos, los betalactámicos son los que más se utilizan

TABLA 1

Clasificación Anatómica Químico Terapéutica (ATC), de los antibióticos adoptada por el Nordic Council on Medicines

	DDRs
ANTIBIÓTICOS J01	
J01B Anfénicoles	
Cloramfenicol	1.0*
J01C Betalactámicos/penicilinas	
Ampicilina	1.0*
Amoxicilina	0.5
Amoxicilina/clavulanato	0.5
Penicilina G	2.0 MU*
Dicloxacilina	0.8
J01D Otros betalactámicos	
Cefalotina	0.7
Cefuroxima	1.0
Cefotaxima	1.5
Cefixima	1.0
Ceftazidima	1.0
Cefepima	1.0
J01E Sulfonamidas y Trimetoprim	
Trimetoprim/sulfametoxazol	1.0
J01F Macrólidos y lincosánidos	
Eritromicina	0.3
Clindamicina	0.6
J01G Aminoglucósidos	
Gentamicina	0.06*
Amikacina	0.3*
J01X Otros	
Vancomicina	0.7

* DDD pediátricas establecidas por literatura.

(73.32%) y dentro de éstos, la ampicilina representó el 52.24% de utilización, seguida de la amoxicilina con 16.27% y la dicloxacilina con 13.39% (figura 2). En la figura 3, se observa la distribución por mes de los consumos de la penicilina G sódica expresada en porcentaje DDD/100 estancias-día. Las penicilinas de amplio espectro (amoxicilina y ampicilina) constituyeron el subgrupo más utilizado, representando el 68.51% del total de los betalactámicos. La dicloxacilina representó el 13.39% y la asociación amoxicilina/ácido clavulánico ocupó el 2.10% del total del consumo.

TABLA 2

Porcentaje DDD/100 estancias día durante el periodo del 1 de febrero al 31 de diciembre de 1998

	Porcentaje (%)
ANTIBIÓTICOS J01	
J01B Anfénicoles	
Cloramfenicol I.V.	10.30
J01C Betalactámicos/penicilinas	
Ampicilina I.V.	62.07
Amoxicilina V.O.	19.33
Amoxicilina/clavulanato V.O.	2.49
Dicloxacilina I.V.	15.91
J01D Otros betalactámicos	
Cefalotina I.V.	0.56
Cefuroxima I.V.	7.31
Cefuroxima V.O.	1.55
Cefotaxima I.M.	0.04
Cefotaxima I.V.	3.82
Cefixima V.O.	0.19
Ceftazidima I.V.	2.74
Cefepima I.V.	2.80
J01E Sulfonamidas y Trimetoprim	
Trimetoprim/sulfametoxazol I.V.	1.99
Trimetoprim/sulfametoxazol V.O.	0.44
J01F Macrólidos y lincosánidos	
Eritromicina V.O.	2.63
Clindamicina I.V.	0.63
J01G Aminoglucósidos	
Gentamicina I.V.	4.24
Amikacina I.V.	22.93
J01X Otros	
Vancomicina I.V.	0.10

En segundo lugar de utilización, están los aminoglucósidos (16.77%) donde la amikacina representó el 84.40% del consumo de este subgrupo, mientras que la gentamicina fue utilizada sólo en un 15.6% (figura 4).

La figura 5 nos muestra los consumos de cefalosporinas expresados en DDD/100 estancias-día. Las más utilizadas fueron, cefuroxima (segunda generación) 38.43%, cefotaxima y ceftazidima (tercera generación) 20.07% y 14.42% respectivamente, cefepima (cuarta generación) 14.74% y la cefalotina (primera generación) el 2.97%.

TABLA 3

DDD/estancias-día por subgrupo de antibióticos durante el período del 1 de febrero al 31 de diciembre de 1998

Betalactámicos	601.85 g
Aminoglucósidos	137.62 g
Otros antibióticos	77.73 g
Total	820.94 g

FIGURA 1

Porcentaje promedio DDD total antibióticos

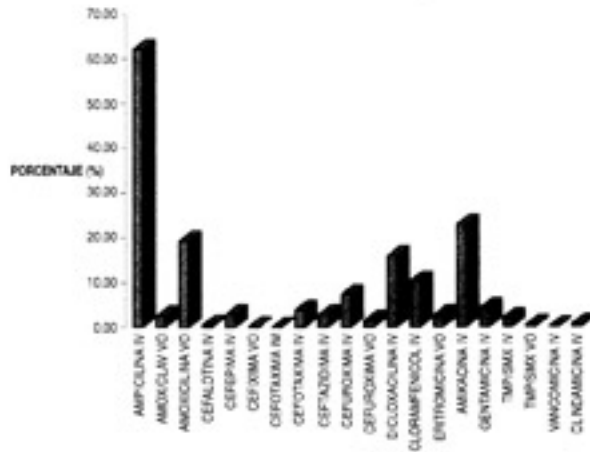


FIGURA 2

Porcentaje de consumo de betalactámicos

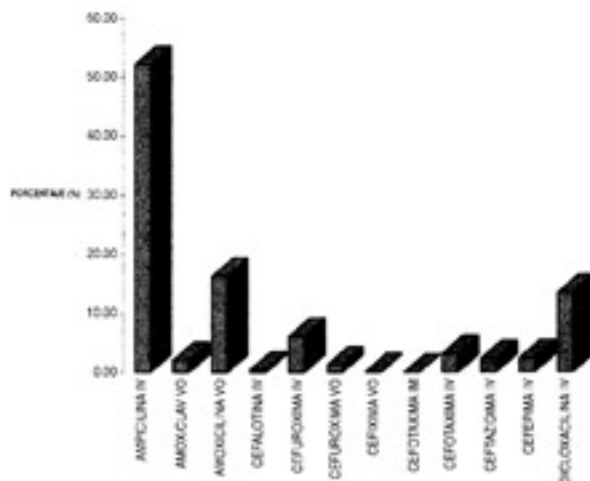


FIGURA 3

Consumo penicilina G sódica feb/dic 1998

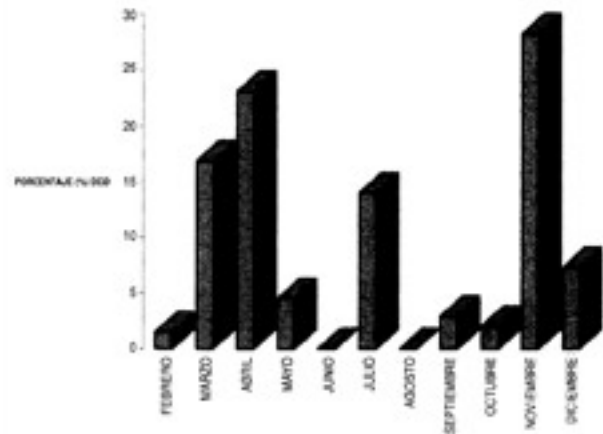


FIGURA 4

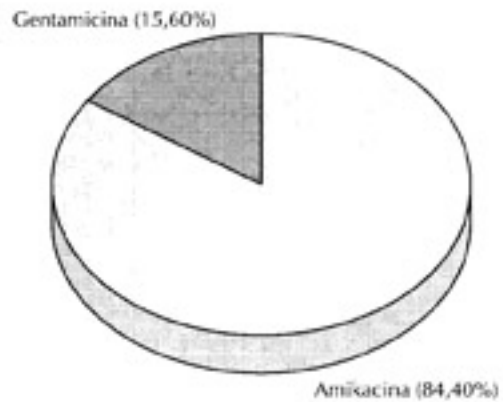


FIGURA 5

Porcentaje de consumo cefalosporinas

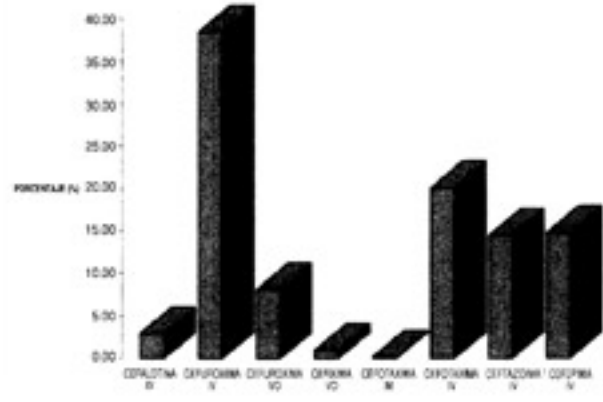


FIGURA 6
Porcentaje de consumo de otros
antibióticos

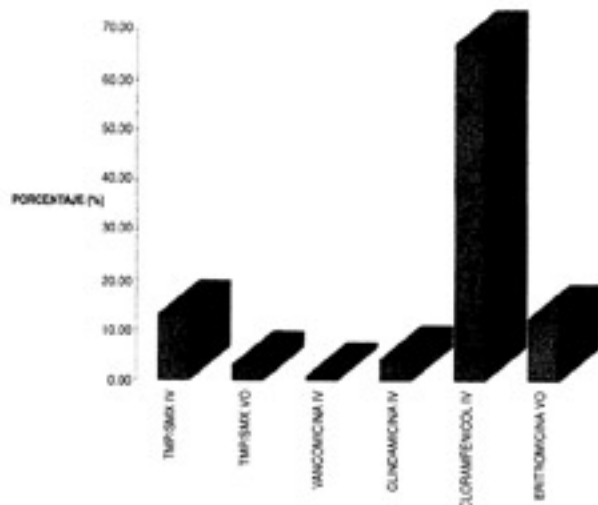


TABLA 4
Diez causas de ingreso al Servicio
de Lactantes 1 de febrero
al 31 de diciembre de 1998

Diagnóstico principal	Porcentaje (%)
1. Bronconeumonía	24.04
2. Síndrome diarreico agudo	12.04
3. Desnutrición	8.12
4. Crisis convulsivas	5.32
5. Traumatismo Cráneo Encefálico	4.20
6. Gastroenteritis bacteriana aguda	3.92
7. Bronquiolitis	3.36
8. Neumonía lobar	2.52
9. Laringotraqueitis	2.52
10. Hiperreactividad bronquial	2.24
11. Otros	31.65

Fuente: Servicio de Epidemiología y Estadística del Hospital del Niño DIF-Hidalgo.

Dentro del grupo de otros antibióticos, se encuentra el trimetoprim/sulfametoxazol, el cual representa el 1.50%, el cloramfenicol 6.34%, la eritromicina 1.62%, la vancomicina 0.06%, y la clindamicina 0.39%, del total del consumo de antibióticos del Servicio. (Figura 6). Es importante mencionar el porcentaje promedio de DDD total del cloramfenicol que fue de 6.34% de

todos los antibióticos usados, y 67.10% dentro del grupo de otros antibióticos.

La tabla 4 indica las diez principales causas de ingreso al Servicio de Lactantes durante el periodo de estudio. Se puede observar que las tres primeras causas fueron Bronconeumonía, Síndromes Diarreicos Agudos y Desnutrición.

Finalmente, en relación a las vías de administración, se observó que un 76.38% del manejo total fue por vía intravenosa, mientras que la vía oral se utilizó en un 22.83%, seguida de la vía intramuscular con 0.78%.

Discusión y conclusiones

Considerando el elevado porcentaje de pacientes con Bronconeumonía y Síndromes Diarreicos, los grupos terapéuticos más utilizados fueron los betalactámicos (73.33%), seguidos de los aminoglucósidos (16.77%) y otros antibióticos (9.91%). Es importante destacar que la frecuente utilización de la vía de administración intravenosa se debe a factores tales como el grado de desnutrición de los pacientes y la severidad de las enfermedades presentadas. Por lo tanto, si consideramos exclusivamente el grupo de antibióticos, los porcentajes de utilización coinciden con los datos epidemiológicos del Servicio, por lo que existe una correlación directa entre la epidemiología versus el uso de antibióticos.

La primera causa de ingreso al Servicio fue la bronconeumonía y el antibiótico más utilizado durante el periodo de estudio fue la ampicilina, seguida de la amikacina. De acuerdo al grupo de edad el tratamiento correspondió al de primera elección para esta patología¹⁵. Asimismo, las temperaturas bajas en la ciudad de Pachuca Hgo., México, sumado a la desnutrición, favorecieron, además, la presencia de enfermedades de vías respiratorias, tales como la mencionada, y la cual representó una de las diez primeras causas de mortalidad del Estado de Hidalgo. Por lo que se establece una relación directa entre las estaciones del año y el consumo de antibióticos.

A partir de los datos obtenidos en el estudio, se decidió efectuar un seguimiento periódico y establecer protocolos de utilización de diversos grupos de medicamentos en el mismo Servicio

y/u otros servicios, según las necesidades de la Institución. Esto se realizará en coordinación con la Comisión de Farmacia y Terapéutica y, el Centro de Información de Medicamentos de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios.

El análisis de la utilización de antibióticos mediante las DDD/100 estancias-día es de gran utilidad y sirve de ayuda al Comité de Farmacia y Terapéutica para establecer y actualizar la política de antibióticos existente y evaluar la aceptación y cumplimiento de los mismos.

El presente estudio permitió la implementación en 1999 del primer Programa de Evaluación de Utilización de Medicamentos a nivel Hospitalario en México, el cual incluye 9 proyectos de investigación que incluyen la determinación de consumos de diversos grupos terapéuticos y Revisiones de Utilización de Medicamentos.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo otorgado por el Hospital del Niño DIF-Hidalgo y en especial el proporcionado por la Dra. Georgina Romo Hernández, Jefe del Servicio de Lactantes.

Bibliografía

1. Lozano O. R. y col. Estudio de utilización de medicamentos, análisis del gasto y consumo de medicamentos mediante la clasificación ABC, y su aplicación en la gestión de stocks. *OFIL* 1991;1:245-249.
2. Gleckman R. y cols. Cost-effective antibiotic prescribing. *Pharmacotherapy* 1983;3:239-248.
3. Caba P. I. y col. Estudio de la evolución del consumo de antibióticos en un hospital regional. *OFIL* 1991;1:343-350.
4. Díaz M. Análisis de la utilización de antiinfecciosos expresado en dosis diaria definida/100 estancias-día en el Hospital General Penitenciario. *OFIL* 1993;3:186-192.
5. Martínez G. O. Estudio de utilización de antibióticos del grupo IV en farmacias comunitarias de la Delegación Iztapalapa. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza. UNAM. México. 1995;72-88.
6. Pezzani M. y col. Racionalización en el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en un servicio de medicina interna. *OFIL* 1991;1:218-222.
7. Dillard K. y cols. Appropriate usage of antibiotics improved by surveillance program. *Hospitals, J.A.H.A.* 1977;51:81-85.
8. Abramowitz P. y cols. Use of clinical Pharmacists to reduce cefamandole, cefoxitin and ticarcillin costs. *Am J. Hosp Pharm* 1982;39: 1176-1180.
9. López H. y cols. Efectos colaterales en la medicina pediátrica. Estudio recapitulativo (1956-1990). *Médica IMSS*. 1994;32:47-56.
10. Domecq C. Estudio de la demanda satisfecha de los medicamentos prescritos a los pacientes atendidos en un consultorio de especialidades. *OFIL*. 1992; 2:293-300.
11. Almonacid Rodríguez J. y col. Farmacéuticos coordinadores del área del medicamento y utilización racional de medicamentos. *OFIL*. 1992; 2:320-5.
12. Hartzema G.A. y cols. Pharmacoepidemiology the role of the Clinical Pharmacist Contemporary Pharmacy Issues. 1991; 1-29.
13. Dukes M.N.G. Drug Utilization Studies. Methods and Uses. WHO Regional Publications European Series No. 45. Copenhagen, Denmark. 1993; 1:78.
14. Bustos E.U. et.al. Métodos en Farmacología Clínica. Organización Panamericana de la Salud.OMS. 1992; 351:368.
15. Taketomo K.C. y cols. Pediatric Dosage Handbook. 5th edition American Pharmaceutical Association. U.S.A. 1998-99:199.

Estudio de la utilización thiopental y fentanyl en pacientes geriátricos

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 1: 65-71

MARIELA MARGARITA RUIZ RODRÍGUEZ*, CARLOS NIETO MONTEAGUDO**, YEANNE RODRÍGUEZ CRESPO***, LÁZARO E. LUIS CAÑIZARES****, ALINA MARGARITA RODRÍGUEZ CALDERÓN*****

*Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Asistente Adjunta. Departamento de Farmacia. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro.

**Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau

***Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. ENSUMEFA. Villa Clara

****Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. ENSUMEFA. Sancti Spiritus

*****Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro.

Resumen

Se estudiaron 102 pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de cuello y abdomen, bajo anestesia general endotraqueal, premedicados con diazepam y atropina, que recibieron en la inducción anestésica fentanyl y thiopental y fentanyl durante el mantenimiento de la misma, los cuales se dividieron en dos grupos de 51 pacientes cada uno los cuales fueron denominados Grupo 1 (pacientes con 60 años o más) y Grupo 2 (pacientes menores de 60 años). El thiopental fue utilizado en la inducción de la anestesia a dosis superiores a 6 mg/kg en ambos grupos, mientras que el fentanyl también fue empleado de modo similar al ser utilizado en el Grupo 1 a la dosis (4.38 mcg/kg) y el Grupo 2 (4.84 mcg/kg). El fentanyl administrado durante el mantenimiento de la anestesia se utilizó de modo similar en ambos grupos en cuanto a dosis de mantenimiento y dosis total y en relación al intervalo de administración. Los parámetros tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica fueron elementos determinantes en la justificación de nuevas administraciones de fentanyl. La recuperación de la función respiratoria fue más prolongada en los pacientes del Grupo 1 y de modo general los fármacos utilizados en la anestesia geriátrica se usaron de modo similar que en los pacientes menores de 60 años.

Palabras clave: fentanyl, thiopental, anestesia geriátrica.

Study on thiopental and fentanyl use in geriatric patients

Summary

One hundred and two patients submitted to neck and abdomen surgical interventions, under general endotracheal anesthesia, who were premedicated with diazepam, and atropine and received fentanyl plus thiopental for induction of anesthesia and fentanyl alone during its maintenance, were studied. Patients were divided into two groups (Group 1, more than or equal to 60 years of age and Group 2, less than 60 years of age) of 51 patients each. For anesthesia induction thiopental was used in doses superior to 6 mg/kg in both groups, while fentanyl was similarly employed at doses of 4.38 ug/kg in Group 1 and 4.84 ug/kg in Group 2. For anesthesia maintenance fentanyl was similarly used in both groups respect to maintenance doses, total doses and interval of administration. Systolic and diastolic pressure determined new administration of fentanyl. The recovery of respiratory function was more prolonged in Group 1. In general, drugs for anesthesia in both geriatric and less than 60 years patients were similarly used.

Key words: fentanyl, thiopental, geriatric anesthesia.

Introducción

El aumento de la expectativa de vida ha conducido al desarrollo de una nueva especialidad en la medicina llamada Geriatría. Las particularidades y problemas especiales que plantea la edad avanzada exigen profundizar en el estudio de la anestesia en el adulto mayor.

No cabe duda de que los problemas de la anestesia en la edad avanzada son en muchos aspectos diferentes de los problemas que plantean los pacientes en edad mediana; más que diferencias de técnica se trata de cuestiones de dosificación y de combinación adecuada de diversos medicamentos.

En el presente estudio nos propusimos como objetivos:

- Profundizar en el modo de empleo de thiopental y fentanyl en el paciente geriátrico.
- Estudiar el modo de empleo del fentanyl durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en nuestros pacientes.
- Estudiar el comportamiento de la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica

durante el acto anestésico quirúrgico.

- Conocer cómo influyó el modo de empleo de los agentes anestésicos en el tiempo de recuperación de la función respiratoria.

Materiales y métodos

El trabajo se realizó en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de la ciudad de Santa Clara. Se realizó un estudio que incluyó 102 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cuello y abdomen, los pacientes fueron seleccionados teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 60 años.
- Intervenidos quirúrgicamente de cuello y abdomen.
- Fueran empleados en la inducción thiopental y fentanyl o este último en el mantenimiento, así fue seleccionado el Grupo 1 (mayores de 60 años) como objeto de estudio y el Grupo 2 empleado como grupo control, escogido con los

mismos criterios siendo éstos menores de 60 años y quedando limitado numéricamente este grupo por la cantidad encontrada en el Grupo 1.

Se realizó un estudio del comportamiento de la Tensión arterial sistólica, Tensión arterial diastólica en condiciones basales y en el momento que fueron necesarias dosis suplementarias de fentanyl, evaluando además el tiempo de extubación de nuestros pacientes que fue de la siguiente forma:

- T0 paciente que se extubó en el Salón de Operaciones.
- T1 paciente que se extubó antes de los 30 min. en la Sala de recuperación.
- T2 paciente que se extubó entre 30 y 60 min. en la Sala de recuperación.
- T3 paciente que se extubó entre 61 y 90 min. en la Sala de recuperación.
- T4 paciente que se extubó en 91 min. o más en la Sala de recuperación.

Resultados

En la población analizada en nuestro estudio se observó que 51 pacientes (50%) tenían 60 años o más, mientras que el resto tenía menos de 60 años. Los grupos etarios predominantes fueron enmarcados entre 20 y 29 años con 23 pacientes para un 22.25% del total de la muestra estudiada siguiéndole en orden de frecuencia los pacientes incluidos entre 60-69 y 70-79 años en un 18.63% respectivamente. La edad media de los pacientes del Grupo 1 fue de 73.47 años mientras que la edad media del Grupo 2 fue de 33.35

TABLA 1
Distribución de los pacientes según la edad

Edad	Nº de Pacientes	(%)
<=19	2	1.96
20-29	23	22.55
30-39	12	11.76
40-49	6	5.88
50-59	8	7.89
60-69	19	18.63
70-79	19	18.63
80-89	11	10.78
90-más	2	1.96
Total	102	100

años para una edad media total del universo estudiado de 53.41 años (tabla 1).

Al realizar una comparación entre los Grupos 1 y 2 no se encontraron diferencias significativas en relación a la dosis de thiopental utilizada durante la inducción de la anestesia observándose que en el Grupo 1 la dosis media del fármaco fue de (420 mg) y en el Grupo 2 (470.96 mg) (tabla 2).

La dosis del fentanyl en la inducción fue de 5.39 ml, mientras que en el Grupo 2 fue de 5.63 ml, la dosis media utilizada en nuestro universo de estudio, fue de 5.51 ml. Al realizar un estudio estadístico entre ambos grupos se demostró que no existen diferencias significativas entre los grupos (tabla 3).

En la tabla 4 se representa la dosis de fentanyl utilizada durante el mantenimiento de

TABLA 2
Dosis del thiopental en la inducción

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo Total
Dosis media utilizada (x) (mg)	420	470.96	456.80
Desviación standard (S)	142.30	64.60	92.10
Dosis que debió utilizarse (mg) 5 mg/kg	307	291	299

TABLA 3
Dosis del fentanyl en la inducción

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo Total
Dosis media del fentanyl (ml)	5.39	5.63	5.51
Desviación standard (S)	0.91	0.84	0.88
Dosis que se utilizó mcg/kg de peso	4.38	4.84	4.60
Dosis que debió utilizarse (ml)	4.91-8.60	4.65-8.14	4.78-8.38

TABLA 4
Dosis del fentanyl en el mantenimiento

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo Total
Dosis media del fentanyl (ml)	8.90	7.12	8.02
Desviación standard (S)	4.72	5.16	4.99
Dosis que se utilizó ug/kg	7.23	6.12	6.70

TABLA 5
Tiempo promedio de administración del fentanyl

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo Total
Tiempo promedio de administración del fentanyl	31.17	29.30	30.23

TABLA 6
Dosis promedio utilizada en cada administración de fentanyl durante el mantenimiento

Grupos/Dosis ml	Grupo 1	Grupo 2	Grupo Total
Dosis 1	3.48	3.05	3.27
Dosis 2	3.07	3.20	3.12
Dosis 3	3.25	2.94	3.13
Dosis 4	3.25	3.13	3.19
Dosis 5	3.20	3.33	3.25
Dosis 6	2.50	3.50	3.00
Dosis 7	-	4.00	4.00

TABLA 7
Tensión arterial sistólica (TAS) promedio en cada administración de fentanyl

TA/Grupos	TA/Basal	TA ₁	TA ₂	TA ₃	TA ₄	TA ₅	TA ₆	TA ₇
Grupo 1	128.04	144.77	142.97	140	138.75	146	140	-
Grupo 2	123.14	133.81	138	130	128.75	130	125	140
Grupo Total	125.59	139.42	140.97	136	133.75	140	132.50	140

la anestesia reportándose para el Grupo 1 8.90 ml y para el Grupo 2 7.12 ml.

El tiempo promedio de administración de fentanyl, es decir el intervalo de administración entre las dosis fue de 31.17 min. para el Grupo 1 y 29.30 min. para el Grupo 2 con un tiempo promedio de 30.23 min. para el total de pacientes estudiados (tabla 5).

La dosis promedio utilizada en cada administración del fentanyl osciló en ambos grupos entre 3.05 ml y 3.50 ml encontrándose solamente dos valores inferiores a los 3 ml correspondientes al valor promedio de la tercera dosis del Grupo 2 y la sexta dosis del Grupo 1 (tabla 6).

La tabla 7 representa el comportamiento de la Tensión arterial sistólica observándose siempre que se administra fentanyl que los valores de este parámetro superaban las cifras basales. En relación con la Tensión arterial diastólica la situación es idéntica al parámetro anterior pues siempre la Tensión arterial diastólica superó los valores basales (tabla 8).

Analizando los pacientes según al tiempo de extubación observamos que en Grupo 1 sólo dos

pacientes (3.92%) fueron extubados en el Salón de operaciones. Antes de los 30 min. y entre 30-60 min. en la sala de recuperación fueron extubados siete pacientes en cada uno de los tiempos para un 13.72% respectivamente, 16 pacientes se extubaron entre 61-90 min. (31.37%) y 19 pacientes en 91 min. o más (37.25%) reflejando un tiempo medio de extubación para los pacientes geriátricos de 81.47 min. En el Grupo 2 fueron extubados en el Salón de operaciones 5 pacientes (9.8%) mientras que 28 para 54.89% conseguían una recuperación de su función respiratoria en las primeras dos horas.

Entre 61-90 min. y 91 min. o más fueron extubados 9 pacientes para un 17.64% reflejando un tiempo medio de extubación de 48.82 min. Al comparar ambos tiempos entre los Grupos 1 y 2 se demostraron diferencias muy significativas (tabla 9).

Discusión

Tomando como referencia los pesos medios de nuestros pacientes el thiopental fue utilizado a dosis superiores a 6 mg/kg en ambos grupos

TABLA 8

Tensión arterial diastólica (TAI) promedio en cada administración de fentanyl

TA/Grupos	TA/Basal	TA ₁	TA ₂	TA ₃	TA ₄	TA ₅	TA ₆	TA ₇
Grupo 1	82.16	88.41	87.03	85	85	88	85	-
Grupo 2	79.41	85.71	91.12	88.13	88.75	80	80	90
Grupo Total	80.78	87.09	88.68	86.25	86.88	85	82.50	90

TABLA 9

Distribución de los pacientes según el tiempo de extubación

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo Total	
	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%
T0	2	3.92	5	9.80	7	13.72
T1	7	13.72	12	23.52	19	37.25
T2	7	13.72	16	31.37	23	45.09
T3	16	31.37	9	17.64	25	49.01
T4	19	37.25	9	17.64	28	54.90
Tiempo medio de extubación	81.47		48.82		65.14	

de pacientes. Analizando el dato primario nos percatamos que este fármaco se usó en un rango entre 375 y 500 mg lo cual demuestra que el medicamento no fue utilizado en relación estricta al peso del paciente.

La dosis media total utilizada en los pacientes estudiados fue de 456.8 mg lo cual sobrepasa la dosis recomendada para la inducción intravenosa que oscila entre 3 y 5 mg/kg (4) considerándose esta última como una dosis adecuada para la inducción de la anestesia.

Es importante señalar el deterioro de las funciones en los diversos órganos en el paciente geriátrico y que al aumentar la concentración de la droga las proteínas plasmáticas se saturan aumentando la fracción libre y por tanto sus efectos y esto reviste extraordinaria importancia en el paciente anciano. El hígado desempeña un papel fundamental en la degradación del thiopental y por tanto la recuperación de sus efectos (9).

La eliminación de la droga se realiza aproximadamente en un 50% durante la circulación hepática y los sistemas microsomaes son los encargados de la inactivación de los barbitúricos. La disminución de la funcionalidad de los órganos en el paciente geriátrico es un principio fundamental en la anestesia del paciente anciano y en nuestros pacientes el thiopental se utilizó en una dosis que podemos considerar elevada.

El fentanyl fue utilizado de modo similar en ambos grupos y el mismo puede ser utilizado en 3 rangos de dosis que son: (7, 8).

- Dosis bajas: 1-2 mcg/kg: procedimientos quirúrgicos menores.
- Dosis moderadas: 2-20 mcg/kg: garantizan anestesia adecuada, cierto grado de abolición de la respuesta al stress con depresión respiratoria y necesidad de ventilación artificial.
- Dosis altas: 20-50 mcg: cirugía cardíaca abierta, procedimientos ortopédicos y neuroquirúrgicos complicados.

En nuestro estudio las dosis de inducción fueron como promedio 4.38 mcg/kg para el Grupo 1 y 4.84 mcg/kg para el Grupo 2 lo cual podemos enmarcar en el rango de una dosis moderada; y adecuada tomando en cuenta que

la inducción con fentanyl se debe utilizar a dosis de 4-7 mcg/kg de peso.

Teniendo en cuenta que en nuestras condiciones 1 ml de fentanyl equivale a 50 mcg del fármaco, la dosis media de mantenimiento fue de 444.5 mcg para el Grupo 1 y 359 mcg para el Grupo 2. Estas dosis superan los 6 mcg/kg de peso, es decir sitúan la dosis de fentanyl en un rango de dosis moderada (2-20 mcg/kg) y desde el punto de vista estadístico la dosis utilizada fue similar en ambos grupos y numéricamente la utilizada en el Grupo 1 fue superior.

Las concentraciones plasmáticas de fentanyl disminuyen rápidamente después de su administración. Su vida media en fase de distribución es de 1.7 min. y en fase de redistribución 13 min. mientras que su vida media de eliminación es de 219 min. (2). El inicio de acción es rápido y la duración normal del efecto de la analgesia es aproximadamente de 30 min. después de una dosis intravenosa superior a 100 mcg (2), lo cual concuerda con nuestro resultado al reportar un intervalo medio de administración de 31.17 min. para el Grupo 1 y 29.30 min. para el Grupo 2.

Es preciso tener en cuenta que en los pacientes geriátricos la vida media de eliminación puede estar aumentada hasta 5 veces (15 horas). La dosis debe ser reducida y el paciente monitorizado por espacio de hasta 24 horas del postoperatorio (5).

El fentanyl fue utilizado en las diferentes administraciones durante el mantenimiento entre 2 y 4 ml con un promedio discretamente superior a los 3 ml. Esta dosis justifica los requerimientos analgésicos de la cirugía aportando aproximadamente 30 min. de acción analgésica (2).

El paciente quirúrgico durante la anestesia expresa el dolor mediante una sintomatología clara y reconocida donde se destaca la Hipertensión arterial, taquicardia, sudoración, lagrimeo y midriasis. Evans describe en su escala la evaluación de este parámetro como elemento importante en la suplementación analgésica del paciente quirúrgico en el transoperatorio (10). En nuestros pacientes pudimos observar cómo en cada administración de fentanyl las cifras medias de Tensión arterial sistólica y diastólica superaban los valores basales, lo cual corroboró la utilidad de la Tensión arterial como elemento

básico e importante para definir la existencia de dolor y por tanto la suplementación analgésica.

Diferentes factores intervienen en la recuperación de la función respiratoria en el postoperatorio como son la edad avanzada, el tabaquismo, antecedentes de enfermedad respiratoria, tiempo anestésico quirúrgico prolongado y otros.

Si tomamos en cuenta que tanto thiopental como el fentanyl pueden utilizarse en dosis menores en pacientes geriátricos, podíamos mejorar la función respiratoria tomando como base además una serie de medios preventivos como son la suspensión del tabaquismo, fisioterapia respiratoria, broncodilatadores entre otros.

Conclusiones

El thiopental fue utilizado en la inducción anestésica a dosis superiores a 6 mcg/kg en ambos grupos:

1. El fentanyl en la inducción se utilizó de modo similar en grupos.
2. La dosis del fentanyl utilizada en el mantenimiento de la anestesia fue similar estadísticamente en ambos grupos.
3. La dosis promedio utilizada en cada administración de fentanyl entre 2 y 4 ml.
4. La Tensión arterial sistólica y Tensión arterial diastólica fueron elementos determinantes en la justificación de las nuevas administraciones del citrato de fentanyl.
5. La recuperación de la función respiratoria tomando como base el tiempo de extubación fue mucho más prolongada en los pacientes del Grupo 1.
6. El modo de administración de los fármacos fue similar independientemente de la edad del paciente.

Bibliografía

(por orden de aparición)

1. Bonal J, Domínguez G A, Mendoza H, Napal, Valverde E, Alonso A C, Farmacia Hospitalaria.
2. Rosenstein Ster E. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 41 ed. Kentucky: PLM, 1995: 296, 457, 1371.
3. Goodman Gilman, A; Rall, t E; Nies, a S; Taylor, P. Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 8va edición, Editorial Médica Panamericana SA. 1990:1691.
4. Fielman E, Hemodynamics studies during thiopental sodium and nitrous anesthesia in humans. *Anesthesiol.* 1955: 16, 473-575.
5. García A G, Horga de la Parte J F, Albillos Martínez A, Arnais Toza J M, de la Fuente M T, Lara Romero B, Martínez Sancho E. Intercon 94 Editores Médicos S A. EDIMSA. Madrid. 1994: 386.
6. Camelli L F, et al Localization of the central symphato inhibitory effects induced by fentanyl in anaesthetized cats. *Proceedings of the Eighth World Congress of Anaesthesiology.* Egay M L, De la Cruz Odi M. Edit. Filipinas. 1984: 2, A 382.
7. Mummamemi W, Rao LKT, Montoya A. Awareness and recall with high dose fentanyl oxygen anaesthesia. *Anest. Analg.* 1980: 59, 948-949.
8. Kentor ML, Schualb AJ, Lieberman RW, Rapid high dose fentanyl induction for CABG Anesthesia. 1980: 53,595.
9. Saidman LJ. The effect of thiopental metabolism and duration of anesthesia. *Anesthesiol.* 1966: 27; 118-126.
10. PRST de Evans Cogliolo P, Buval M; Romano V. Villani, Silvestri F.: Valutazione de la Técnica Anesthesiology con Propofol. A dosi incremental. XLIII Congreso Nazcolane de Zocieta Italiana Di Anestesia, Analgesia, Rianimizaciones. E Terapia Intensiva Moderna 1989: 119-122.
11. Stansky DR. Narcotic pharmacokinetics and dynamics: the basis of infusions applications. *Anaesth. Int Care.* 1987: 15; 23-26.

Intoxicações por medicamentos em hospital referência de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil - 1992 a 1996

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 1: 72-79

ÉDER FAUSTO RODRIGUES*, DÉLIO CAMPOLINA**, EDSON PERINI***, SÉRGIA MARIA STARLING***

* Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais / Hospital João XXIII

***Departamento de Farmácia Social / Faculdade de Farmácia - UFMG

Resumo

Estado da participação do medicamento como causa dos atendimentos por intoxicações no Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII, Belo Horizonte (Minas Gerais, Brasil), no período de 1992 a 1996. As intoxicações medicamentosas apareceram como responsáveis por cerca de 40% da média anual de 5.278 atendimentos. Nenhum dos demais agentes, isoladamente, ultrapassou 18% dos atendimentos. Dentre as classes terapêuticas destacaram-se: benzodiazepínicos (média de 26,6%), barbitúricos (17,7%) e anti-inflamatórios não esteroidais (8,1%). As mulheres representaram 71,6% dos atendimentos, a faixa etária de 15 a 39 anos abrangeu 62,3% dos casos e as crianças de 0 a 9 anos 15,9%. Observou-se crescimento geral de 38,0% no número de atendimentos por intoxicações medicamentosas, 18,9% para os psicotrópicos e 74,2% para os medicamentos de venda não controlada. A tentativa de suicídio liderou as intoxicações medicamentosas (média de 64,2%), seguida pela intoxicação acidental (20,6%), de ocorrência mais freqüente em crianças. A evolução para óbito não ultrapassou 0,4% dos casos. A facilidade de aquisição e a falta de orientação/informação aos pacientes são sugeridas como fatores fundamentais para a conformação do quadro encontrado, e que políticas de racionalização do uso de medicamentos poderão trazer uma drástica redução desses atendimentos.

Palavras-chave: medicamentos; intoxicações; psicotrópicos.

Drugs related poisoning in a referral Hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil 1992-1996

Summary

A retrospective review was made of all poisoning cases admitted in an urban community hospital —João XXIII Hospital— reference to intoxication treatment in Belo Horizonte —MG— over a five years period (1992-1996). The objective of this study was to evaluate the profile of drugs intoxication in the total admission (in toxicological center of this hospital). There were 5.278 episodes of intoxications per year. Drugs were involved in 40% of the cases. Drugs most commonly ingested included benzodiazepines (26,6%), barbiturates (17,7%), and analgesics (8,2%). The rate of drugs intoxication has been increased in this period (38%). The ratio of psychotropics enlarged 18,9% and the OTC drugs increased 74,2%. The sex distribution showed that 71,6% were female. Admission rates were higher in adult aged (15-39 years old), children less than 10 years involved in 15,9% of the cases. The main cause of intoxication was the suicidal poisoning (64,2%), accidental overdose were most frequent in children. The overall mortality rate was 0,4% and showed that medical prognosis is usually excellent. This report of drugs intoxication shows the most common toxicological problem in an urban center and possible factors underlying this situation are suggested.

Key words: *drugs; intoxications; psychotropics.*

Introdução

O crescimento dos transtornos decorrentes do uso não racional do medicamento é dependente, entre muitos fatores, da oferta de produtos no mercado e da facilidade de acesso aos mesmos (1, 2). No Brasil, o acesso não controlado pode ser considerado hoje como o grande responsável por um mercado onde os medicamentos de venda livre representam uma das principais fontes de faturamento da indústria farmacêutica (2). Na maioria dos estados, a proporção de estabelecimentos farmacêuticos por número de habitantes é aproximadamente três vezes maior do que o recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (3). Em Minas Gerais registra-se anualmente um aumento significativo de novos estabelecimentos de dispensação, ampliando esse acesso e tornando cada vez mais complexo o controle dessa oferta (4).

A OMS (5) seleciona pouco mais de 400 especialidades farmacêuticas, com cerca de 600 apresentações, como suficiente para o tratamen-

to da maioria das doenças conhecidas. Considera para a seleção, entre outros critérios, um tempo seguro de utilização, as relações risco/benefício e custo/benefício e a necessidade da utilização do fármaco segundo o quadro nosológico local. No Brasil, os medicamentos essenciais não chegam a um percentual de 20% dos produtos de maior venda (6). A dimensão desta oferta no mercado farmacêutico brasileiro é ilustrada pela estimativa de que a quantidade de apresentações pode chegar a 25 mil (7). Em grande parte dos produtos o acesso se dá sem qualquer controle. Isso permite a disponibilidade de um grande número de especialidades farmacêuticas no ambiente doméstico, intensificando os riscos de intoxicações acidentais e daquelas visando o auto-extermínio.

Este trabalho apresenta um estudo descritivo das intoxicações atendidas no período entre os anos de 1992 a 1996, com ênfase nas intoxicações por medicamentos, no hospital referência em atendimento de intoxicações da terceira maior região metropolitana do Brasil.

Material e método

O Hospital João XXIII-Hospital Pronto Socorro (HPS) de Belo Horizonte, capital do Estado de Minas Gerais (MG), Brasil, faz parte da Fundação Hospitalar de MG (FHEMIG) e atende, em todos os seus serviços, uma média anual de 156.000 pacientes. Sua clientela provém, principalmente, da própria Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), com uma população estimada de 3,8 milhões de habitantes em 1996 (8).

Caracteriza-se como um hospital de urgências e emergências, principalmente de politraumatizados, queimados e intoxicados, possui 261 leitos operacionais e é gerido com recursos municipais, estaduais e da união. É reconhecido como centro de referência, atendendo também pacientes oriundos do interior e de outros estados. Seu serviço de toxicologia, o Centro de Assistência/Informações Toxicológica (CIT), faz parte do Sistema Nacional de Informações Toxicológicas (SINITOX) do Ministério da Saúde. Atende em média 7.200 pacientes/ano, incluindo cerca de 1.800 atendimentos telefônicos com resoluções domésticas.

Foram analisados os dados dos atendimentos hospitalares a pacientes intoxicados entre os anos de 1992 a 1996. O CIT foi informatizado em janeiro de 1994 e possui mapas de registro

que possibilitaram a computação manual dos atendimentos a partir de 1992. Os dados referem-se ao número de atendimentos realizados, discriminados por agentes toxicológicos e grupos medicamentosos, por ano, sexo, faixa etária e evolução do caso. A análise foi realizada pela descrição da distribuição simples das frequências absoluta e percentual.

Resultados

O número de atendimentos/ano do CIT, por agentes causais, apresentou crescimento de cerca de 50%, representando um acréscimo de 2.251 casos no período. Os atendimentos decorrentes de intoxicações medicamentosas ficaram em torno de 3% da média anual de atendimentos do HPS. Os percentuais de atendimento pelos variados agentes apresentaram, em geral, níveis estáveis, com pequenas oscilações anuais. Os alimentos e as plantas tiveram quedas significativas, enquanto os "Outros agentes", no qual incluem-se as drogas de abuso, como a cocaína, merecem atenção pelo crescimento acentuado. Vale ressaltar que a maconha, classificada até 1993 como "Outros", e a partir de então como "Plantas", aparentemente não influenciou nas tendências de ambos. Os medicamentos destacaram-se como os principais agentes das intoxicações e mantiveram-se em uma média anual em torno de 40% (Tabela 1).

TABELA 1

Distribuição dos casos de intoxicações atendidos no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, Minas Gerais, de 1992 a 1996, por agentes toxicológicos

AGENTES	ANOS					Número de casos (%)
	1992	1993	1994	1995	1996	
	Distribuição percentual					
Medicamentos	41,8	40,0	41,2	38,4	38,4	10.489 (39,7)
Peçonhentos	16,1	15,1	17,7	17,5	16,3	4.379 (16,9)
N. Peçonhentos	12,5	13,9	9,4	12,9	13,4	3.307 (12,5)
Pesticidas	8,1	7,3	8,3	8,4	8,8	2.171 (8,2)
Cáusticos	7,1	8,3	5,9	6,6	6,0	1.815 (6,9)
Alimentos	4,8	4,2	3,1	4,0	2,3	951 (3,6)
Plantas	4,0	3,4	3,5	2,5	2,9	847 (3,2)
Outros ^a	5,6	7,8	10,9	9,7	11,9	2.490 (9,4)
TOTAL	4.451	4.647	4.640	5.964	6.702	26.404

Fonte: Centro de Informações Toxicológicas / Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1997.

^aCocaína e outras. A maconha, até o ano de 1993, era cadastrada neste item. A partir desta data passou a fazer parte do item plantas.

TABELA 2

Distribuição dos casos de intoxicações por medicamentos atendidos no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, Minas Gerais, de 1992 a 1996, por classe de medicamento

MEDICAMENTOS ^a	ANOS					ACUMULADO	TOTAL
	1992	1993	1994	1995	1996		
	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL					NUMERO DE CASOS (%)	
Benzodiazepínicos	31,9	29,1	27,2	24,6	26,2	2.892 (26,6)	6.430 (61,3)
Barbitúricos	18,3	21,2	19,4	15,6	15,5	1.861 (17,7)	
Fenotiazínicos	8,1	8,4	6,9	5,1	2,5	618 (5,9)	
Tricíclicos	3,5	3,6	7,7	6,5	7,1	611 (5,8)	
Carbamazepina	2,9	2,7	2,7	3,7	4,4	354 (3,4)	
Fenitoína	0,5	1,2	0,7	0,7	0,5	73 (0,7)	
Lítio	0,2	0,0	0,3	0,3	0,2	21 (0,2)	
AINES ^b	7,9	7,9	6,0	8,0	9,9	846 (8,1)	
Sulfato Ferroso	0,8	0,7	1,5	1,7	1,3	129 (1,2)	
Digoxina	0,3	1,3	1,0	0,9	0,3	79 (0,7)	
Outros ^c	25,6	23,9	26,6	32,9	32,1	3.005 (28,7)	

Fonte: Centro de Informações Toxicológicas / Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1997.

^aregistro de exposição a mais de um medicamento, é cadastrado no campo referente ao medicamento que corresponde ao sintoma de intoxicação mais proeminente e/ou mais nocivo manifestado no paciente no momento do atendimento. Ex: Ingestão de Benzodiazepínicos com Barbitúricos, registra-se no grupo de barbitúricos

^bÁcido Acetilsalicílico, Dipirona, Paracetamol, Diclofenacos e outros.

^cAntibióticos, Broncodilatadores, Anovulatórios, Anti-hipertensivos e outros.

Os psicotrópicos, principais medicamentos envolvidos, somaram 61,3% dos atendimentos por intoxicações medicamentosas. Entre os demais medicamentos, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) foram os maiores responsáveis, com 8,1% (Tabela 2).

Na Tabela 3 observa-se a predominância das mulheres e da faixa etária de 15 a 39 anos nos atendimentos por intoxicações medicamentosas. O grupo das crianças de 0 a 9 anos corresponde a 15,9% dos atendimentos, predominando a faixa de 1 a 4 anos, com 12,0%.

As tentativas de suicídio lideraram os motivos das intoxicações (Tabela 4), com tendência de crescimento. As intoxicações acidentais vêm em segundo lugar, com índices próximos a 20,0%, com ocorrência mais freqüente em crianças.

Os atendimentos por intoxicações medicamentosas cresceram 38,0% (Tabela 5). As intoxicações por psicotrópicos cresceram 18,9%, enquanto pelos "demais medicamentos" cresceram 74,2%. Ambos apresentaram maior tendên-

cia de crescimento a partir de 1995. A evolução para óbito oscilou entre 0,1 e 0,4% dos casos (Tabela 6).

Discussão

Os medicamentos constituem um dos principais agentes causais de intoxicações, seja nas intoxicações acidentais ou naquelas visando o auto-extermínio. Essa observação é relatada na literatura em diferentes locais (9, 10, 11, 12, 13). No CIT/MG encontrou-se que 40% das intoxicações deviam-se ao uso de medicamentos. O Centro de Controle de Intoxicações (CCI) da UNICAMP, São Paulo, em análise no período de 1986 a 1989, por razões provavelmente ligadas a uma questão de referência regional, aponta a liderança dos atendimentos a vítimas de animais peçonhentos (14). Contudo encontrou percentuais em torno de 20% para os atendimentos por intoxicações medicamentosas.

Na análise por sexo, aproximadamente 70% dos atendimentos do CIT/MG referiam-se ao

TABELA 3

Distribuição dos casos de intoxicações por medicamentos atendidos no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, Minas Gerais, de 1992 a 1996, por faixa etária e sexo

Faixa Etária/Sexo	ANOS					n (%)
	1992	1993	1994	1995	1996	
	Distribuição percentual					
< 1	1,0	0,7	0,6	0,9	1,3	97 (0,9)
1 - 4	13,7	13,8	9,6	11,5	11,7	1.257 (12,0)
5 - 8	3,1	3,9	2,7	3,0	2,7	318 (3,0)
10 - 14	5,8	5,6	6,5	6,5	5,8	634 (6,0)
15 - 19	18,2	17,5	19,6	20,1	17,2	1.943 (18,5)
20 - 29	27,0	29,0	27,2	26,5	26,4	2.848 (27,2)
30 - 39	16,8	16,9	17,2	17,0	15,3	1.739 (16,6)
40 - 49	7,1	6,8	8,0	8,7	9,5	858 (8,2)
50 - 59	2,1	3,0	2,6	2,3	2,8	267 (2,6)
> 60	1,0	1,2	1,7	1,5	1,7	150 (1,4)
Ignorada	4,2	1,6	4,3	2,0	5,6	378 (3,6)
Sexo						
Masculino	28,9	27,6	28,1	28,7	28,4	2.975 (28,4)
Feminino	71,1	72,4	71,9	71,3	71,6	7.514 (71,6)
n	1.862	1.857	1.909	2.291	2.570	10.489

Fonte: Centro de Informações Toxicológicas / Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1997.

TABELA 4

Distribuição dos casos de intoxicações por medicamentos atendidos no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, Minas Gerais, de 1992 a 1996, pelo motivo do uso

CAUSAS	ANOS				
	1992	1993	1994	1995	1996
	Distribuição percentual				
Suicídio ^a	58,6	65,6	68,0	64,0	64,6
Acidental ^b	23,7	22,2	17,8	22,1	17,3
Abuso ^c	11,5	7,6	11,7	6,0	3,7
Outros ^d	2,4	3,2	1,7	7,0	12,1
Ignorado	3,8	1,4	0,8	0,9	2,3
n	1.862	1.857	1.909	2.291	2.570

Fonte: Centro de Informações Toxicológicas / Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1997.

^aIngestão de quantidade anormal da dose; relato de desconforto familiar; abandono do lar; brigas familiares; relação depressiva; etc.

^bMais freqüente em crianças. Os casos mais freqüentes são: ingestão involuntária pela criança; mais de uma pessoa administrar doses subsequentes a uma mesma criança, num mesmo horário; falta ou má informação quanto à indicação, posologia, administração de determinadas substâncias e outros.

^cUtilização de anfetaminas; intenção de se drogar; ingestão visando a hipnose e outros.

^dIntoxicação causada inconscientemente, quando adulto; oferta criminosa por outras pessoas; tentativa de homicídio; tentativa de aborto; erros de administração; reações alérgicas e outros.

TABELA 5

Evolução/ano dos atendimentos de intoxicações por grupos de medicamentos no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, Minas Gerais, de 1992 a 1996

Anos	Variação do Número de Casos (Variação %)		
	Psicotrópicos	Outros	Total/ano
1992/93	11 (0,9)	-16 (-2,5)	-05 (-0,3)
1993/94	09 (0,7)	43 (6,9)	52 (2,8)
1994/95	59 (4,8)	323 (48,1)	382 (20,0)
1995/96	151 (11,6)	128 (12,9)	279 (12,2)
TOTAL	230 (18,9)	478 (74,2)	708 (38,0)

Fonte: Centro de Informações Toxicológicas / Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1997.

TABELA 6

Distribuição dos casos de intoxicações por medicamentos atendidos no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, Minas Gerais, de 1992 a 1996, de acordo com a evolução

EVOLUÇÃO	ANOS				
	1992	1993	1994	1995	1996
	Distribuição percentual de casos				
Cura	95,6	95,0	98,1	98,3	98,4
Óbito	0,4	0,3	0,1	0,3	0,3
Ignorado ^a	4,0	4,7	1,8	1,4	1,3
n	1.862	1.857	1.909	2.291	2.570

Fonte: Centro de Informações Toxicológicas / Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1997.

^aEntre outras, paciente transferido para outro hospital ou recusa do mesmo em permanecer o tempo determinado para o tratamento.

sexo feminino. Essa predominância foi também observada no CCI/UNICAMP, com cerca de 65%, e no Pronto Socorro da Universidade Católica do Estado do Paraná, em torno de 75% dos atendimentos (15).

Se, na região de influência do CIT/MG, os percentuais por faixa etária e sexo mantiveram-se estáveis ao longo de todo o período, mostrando um quadro bem definido do problema, os números absolutos demonstram que os atendimentos vêm se elevando de forma preocupante. Embora distribuído por todas as faixas etárias, o aumento das intoxicações na infância preocupam particularmente, porque sugerem problemas com a guarda e o uso de medicamentos no domicílio, dado que são, na grande maioria, intoxicações acidentais (9, 16).

Embora os idosos estejam expostos a um grande número de fármacos e a um risco maior de reações adversas (17, 18, 19), estas tiveram uma pequena contribuição nos atendimentos por intoxicações medicamentosas no CIT/MG.

A disponibilidade de um número grande de medicamentos no ambiente doméstico, associada ao mal armazenamento, apresentam-se como possíveis fatores para o crescimento das intoxicações, agravados pela pouca importância dada aos efeitos nocivos e pela desinformação dos usuários sobre o uso correto do medicamento. Ainda que este trabalho não possa identificar esse fatores como causas específicas do crescimento encontrado, eles formam uma realidade bem conhecida em nossa sociedade (2) e podem estar associados ao maior índice de crescimento

das intoxicações provocadas por medicamentos não psicoativos. Sabe-se também que, apesar de muitos desses medicamentos serem obrigados a manter a advertência de "venda sob prescrição médica" em seus rótulos, são adquiridos livremente no comércio, sem prescrição, não sujeitos a qualquer controle na aquisição, muitas vezes comercializados em estabelecimentos não licenciados para a comercialização de medicamentos (2). Este é o caso dos anti-inflamatórios não esteroidais, uma das quatro classes mais envolvidas nas intoxicações.

Os psicotrópicos, por sua vez, têm a comercialização regulamentada desde 1986. Sua dispensação é condicionada a apresentação e retenção de prescrição expedida por profissionais autorizados (20). Mesmo sujeitos a esse controle, eles continuam liderando os casos de atendimento por intoxicação, embora com uma taxa menor de crescimento. Assim, entre os quatro principais agentes terapêuticos responsáveis por atendimentos no CIT, três são psicotrópicos. Pode-se notar que a razão psicotrópicos/outras apresenta uma redução de 1,89 (1992) para 1,29 (1996). A predominância dos psicotrópicos como principais agentes de intoxicação medicamentosa é amplamente descrita na literatura (11, 13, 21), e justifica-se uma vez que muitos usuários destes medicamentos já apresentam transtornos comportamentais que os predispoem a acidentes com o uso de medicamentos (22, 23).

O maior controle sanitário dos psicotrópicos vem aos poucos se intensificando no país e pode estar entre as razões dessa menor taxa de crescimento. Porém, a permanência de atitudes negligentes para com a legislação e recomendações técnicas para a prescrição e dispensação desses produtos, inclusive no próprio setor público de saúde, pode estar contribuindo para aumentar as estatísticas de intoxicação (24). Em um estudo de intoxicações por benzodiazepínicos a prescrição do diazepam pelos médicos foi frequentemente injustificada e permitiu entre outros fatores, a acumulação de doses suficientes para as tentativas de suicídio (25), observação também constatada em um distrito sanitário de Belo Horizonte (24).

Deficiências na assistência farmacêutica provavelmente têm contribuído para o crescimento das intoxicações, pela falta de orientação ao paciente sobre reações adversas, toxicidade

e segurança no armazenamento. Felizmente, grande parte dos medicamentos envolvidos são relativamente seguros, com índices terapêuticos amplos, e as intoxicações levam a quadros de desconforto e lesões menores, reversíveis pela intervenção clínica, permitindo a recuperação do paciente com menos de 1% de óbito. Os maiores danos permanecem sendo de ordem moral e social, com os problemas resultantes no âmbito familiar e micro-social do indivíduo, e de ordem econômica, com os gastos financeiros para o sistema público de saúde (26).

A desinformação e a banalização da aquisição e uso do medicamento, que em última análise refletem deficiências na assistência farmacêutica, aliadas aos distúrbios de relacionamentos afetivo e social, associados às tentativas de auto-extermínio, devem ser pensados como fatores preponderantes no ônus social e econômico das intoxicações medicamentosas.

Referências bibliográficas

1. CAMPOS, J.A. Prescrição de medicamentos por balconistas de 72 farmácias de Belo Horizonte/MG em maio de 1983. *Jornal de pediatria* 1985;59(3): 307-312.
2. HEINECK, I., SCHENKEL, E.P., XAVIER, V. Medicamentos de venda livre en el Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 1998;3(6):385-391.
3. ZUBIOLI, A. Profissão: farmacêutico. E agora? Curitiba: Editora Lovise;1992.
4. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE MINAS GERAIS. Relação de Farmácias e Drogarias registradas no Estado de Minas Gerais. Belo Horizonte;1998. (Banco de Dados).
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who Model List (revised in December 1997). *WHO Drug Information* 1998;12(1): 22-35.
6. BERMUDEZ, J.A.Z. Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade. São Paulo: Hucitec; 1995.
7. BARROS, J.A.C. Propaganda de medicamentos: atestado à saúde? São Paulo: Hucitec;1995.
8. FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Contagem da população 1996. Resultados relativos a sexo da população e situação da unidade domiciliar. Rio de Janeiro: FIBGE;1997.
9. FAZEN, L.E.3d, LOVEJOY, F.H.J.R., CRONE, R.K. Acute poisoning in a children hospital: a 2-year experience. *Pediatrics* 1986;77(2):155-151.

10. LACROIX, J., GAUDREAU, P., GAUTHIER, M. Admission to a pediatric intensive care unit for poisoning: a review of 105 cases. *Crit Care Med* 1989;17(8):748-50.
11. BUCHANAN, W.J. A year of intentional self poisoning in Christchurch. *N Z Med J* 1991; 104(923):470-472.
12. FERGUSON, J.A., SELLAR, C., GOLDACRE, M.J. Some epidemiological observations on medicinal and non-medicinal poisoning in preschool children. *J Epidemiol Community Health* 1992;46(3):207-210.
13. LIU, Y., WOLF, L.R., ZHU, W. Epidemiology of adult poisoning at China Medical University. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(2): 175-180.
14. ZAMBRONE, F.A.D. Contribuição ao estudo das intoxicações na Região de Campinas. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 1992. (Tese de Doutorado).
15. SANDOVAL, P.R.M. Intoxicações exógenas agudas. *Rev Med Paraná* 1985;43(2):12-16.
16. FREAS, G.C. Envenenamento. In: Chernow B. *Farmacologia em Terapia Intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter;1993. pp.278-306.
17. SELLERS, E.M. Farmacologia Clínica Geriátrica. In: Kalant H. & Rouschlau WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1991. pp.567-578.
18. GONZALES, J.J., EMMERICH, A.D., RAUSH, S.L., STERN, T.A. Management of the prescription- drug-dependent adult: case of meprobamate abuse its treatment. *J Psychiatry neurol* 1996;9(2):91-96.
19. HÄMMERLEIN, A., DERENDORF, H., LOWENTHAL, D.T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes in the Elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(1):49-64.
20. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. A organização jurídica da profissão farmacêutica. Brasília: CFF; 1997.
21. McGRATH, J. A survey of deliberate self poisoning. *Med J Aust* 1989;150(6):317-324.
22. HAWTON, K. Deliberate self-poisoning and self injury in the psychiatric Hospital. *Br J Med Psychol* 1978;51(3):253-259.
23. JANICAK, P.G., DAVIS, J.M., PRESKORN, S.H., AYD, J.R.F.J. *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
24. DUTRA, K.R. Utilização do Diazepam nas unidades de atenção primária do distrito sanitário norte. Belo Horizonte: Secretaria Municipal de Saúde/Faculdade de Farmácia UFMG, 1999. (Monografia, Especialização em Saúde Pública-Medicamentos).
25. CHODOROWSKI, Z., SEIN ANAND, J. Suicidal poisoning with benzodiazepines. *Przegel Lek* 1997; 54(6):416-419.
26. WOOLF, A., WIELER, J., GREENES, D. Costs of poison-related hospitalizations in an urban teaching hospital for children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151 (7):719-723.

REVISTA DE LA
O.F.I.L.

**FORMULARIO DE SUSCRIPCIÓN
a la Revista O.F.I.L.**

Nombre _____ Apellidos _____

Dirección de trabajo _____

Teléfono de trabajo _____

Dirección particular _____

Teléfono particular _____

e-mail _____

Fecha _____

Firma

CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN

- Sí, deseo suscribirme a la revista O.F.I.L. durante un año (4 números), al precio de 30 dólares USA.

Forma de pago

- Transferencia bancaria a:
Banco Santander Central Hispano
Titular: Francisco Javier Liso Rubio (Revista O.F.I.L.)
c/c. nº 0049-5953-25-2495001505
Badajoz. Agencia nº 3
Avda. Sinóriano Madroño, 18
06011 Badajoz. España

- Tarjeta VISA nº ||
Fecha de caducidad |

Fecha _____

Firma