



Universidad Austral de Chile

**Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia**

**PROFESOR PATROCINANTE: QF. Claudia Schramm L.
INSTITUCION: Hospital Clínico Regional Valdivia.**

**PROFESOR CO-PATROCINANTE: QF. Lorenzo Villa Z.
INSTITUCION: Universidad Austral de Chile.**

INFORME INTERNADO HOSPITALARIO REALIZADO EN EL HOSPITAL CLÍNICO REGIONAL VALDIVIA

**SEMINARIO DE INVESTIGACION: “REACCIONES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS EN PACIENTES TRATADOS POR LEUCEMIA LIFOBLASTICA
AGUDA EN EL HOSPITAL CLINICO REGIONAL VALDIVIA”.**

Internado presentado como parte
de los requisitos para optar al
Título de Químico Farmacéutico.

JAVIER EDUARDO MIRANDA CRUZ

VALDIVIA-CHILE

2006

Dedico este trabajo a dos personitas maravillosas

Mariana y

Catalina

Agradezco a mi familia por el cariño y el apoyo incondicional que me han brindado y especialmente a mis padres, ya que sin ellos, este logro no hubiera sido posible.

Agradezco sinceramente a la Sra. Claudia Schramm Lathrop por su paciencia y participación en la realización de este trabajo.

Agradezco al profesor Lorenzo Villa Zapata por su comprensión y ayuda en todo momento.

Agradezco al Dr. Humberto Dölz Vargas por su constante apoyo y confianza en mi persona.

INDICE

PRIMERA PARTE: INFORME INTERNADO HOSPITALARIO	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO GENERAL	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
MATERIALES Y MÉTODOS	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	53
ANEXO	57

SEGUNDA PARTE: SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN: “REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES TRATADOS POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL CLÍNICO REGIONAL VALDIVIA”	73
RESUMEN	74
SUMMARY	75
INTRODUCCIÓN	76
OBJETIVO GENERAL	85
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	85
MATERIALES Y MÉTODOS	86
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	91
CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES	122
BIBLIOGRAFÍA	124
ANEXO	128

PRIMERA PARTE:

**INFORME INTERNADO HOSPITALARIO REALIZADO
EN EL HOSPITAL CLINICO REGIONAL VALDIVIA**

INTRODUCCIÓN

La Farmacia Hospitalaria es una unidad de apoyo clínico y terapéutico integrado, funcional y jerárquicamente establecido en un hospital. Su principal objetivo es contribuir al uso racional de medicamentos desarrollando una atención farmacéutica eficiente, oportuna, segura e informada brindada a través de un conjunto de servicios farmacéuticos que forman parte de la atención a los pacientes del establecimiento y su comunidad (Ministerio de Salud, 1999).

La farmacoterapia eficaz, oportuna y eficiente constituye un componente de calidad de los servicios de atención tanto a pacientes hospitalizados como los que acuden a la consulta ambulatoria. Para que esta atención tenga las características mencionadas, los integrantes del equipo de salud deben participar en forma responsable y contar con el compromiso de las autoridades sanitarias y administrativas (Girón N. y Rodríguez M., 1997).

En la Farmacia Asistencial los servicios farmacéuticos incluyen un conjunto de funciones y actividades planificadas, organizadas, dirigidas, supervisadas y algunas de ellas realizadas por el profesional farmacéutico, con el objeto de mejorar la calidad de vida del paciente a través del uso eficiente y seguro de los productos farmacéuticos. Los servicios farmacéuticos incluyen entre otros el diseño del Arsenal Terapéutico, definición de terapias, dispensación informada, seguimiento farmacoterapéutico de pacientes, información de medicamentos, identificación de problemas relacionados con medicamentos, preparados oficinales y magistrales, preparados estériles, vigilancia epidemiológica, farmacocinética clínica, farmacovigilancia, educación al paciente y atención farmacéutica (Ministerio de Salud. Chile, 1999).

La selección de medicamentos y elaboración del formulario terapéutico son el resultado de un proceso dinámico que se realiza teniendo en cuenta la eficacia, seguridad, calidad y costo de los medicamentos y cuya responsabilidad cae en un equipo de trabajo. Para ello dentro la institución debe conformarse el Comité de Farmacia y Terapéutica (Girón N. y Rodríguez M., 1997), el cual debe proponer, revisar y actualizar el arsenal farmacológico, el cual atiende los requerimientos terapéuticos del establecimiento (Ministerio de Salud. Chile, 1999). El Químico Farmacéutico jefe del servicio de Farmacia debe actuar como secretario del Comité de Farmacia y Terapéutica.

La dispensación de medicamentos es el acto farmacéutico asociado a la entrega y distribución de éstos, con las consecuentes prestaciones específicas, entre ellas el análisis de las orden médica, la información sobre el medicamento y la preparación de la dosis a administrar (Girón N. y D'Alessio R., 1997).

Existen estudios que muestran que los sistemas tradicionales de dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados tienen desventajas respecto al sistema de dosis unitarias, como: mayor probabilidad de errores en la administración de los medicamentos, no permiten el seguimiento farmacoterapéutico por lo que no se detectan errores (dosificaciones, duración de los tratamientos, interacciones, reacciones adversas a medicamentos) ni devoluciones de medicamentos (Domecq, 1993; Codina, 1992).

En el Sistema de Dispensación de Medicamentos por Dosis Unitarias se prepara para cada paciente las dosis de los medicamentos prescritos, identificados en el envase y dispuestos a ser administrados (Ministerio de Salud. Chile, 1999).

Los objetivos de este sistema son los de racionalizar la distribución de medicamentos, proporcionar la máxima seguridad y eficiencia en la dispensación de los medicamentos, disminuir los errores de medicación, procurar la correcta administración e integrar al farmacéutico al equipo asistencial en la atención al paciente (Girón N. y D'Alessio R., 1997).

Entre las funciones básicas del ejercicio profesional farmacéutico se encuentra la información de medicamentos. Por eso cada hospital que cuente al menos con un farmacéutico debe ofrecer este servicio (D'Alessio R. *et al*, 1997). Esta labor profesional debe ser hecha por medio de Centro de Información de Medicamentos (Ministerio de Salud. Chile, 1999), cuyo objetivo es promover el uso seguro, racional, efectivo y económico de los medicamentos en los pacientes (D'Alessio R. *et al*, 1997). Para ello deben contar con las fuentes de información adecuadas como fuentes primarias, secundarias y terciarias, además de bases de datos.

A pesar de los profundos cambios que se han producido en los últimos años en el ámbito y en el modo de elaboración de las formas farmacéuticas, la elaboración de productos magistrales sigue constituyendo una parte fundamental del Servicio de Farmacia de un hospital. Con su actividad se persigue cubrir el importante objetivo de proporcionar, en cualquier momento y con independencia de las disponibilidades del mercado, formas de dosificación adecuadas a las necesidades específicas del hospital, o de determinados pacientes, manteniendo un nivel de calidad apropiado. Las operaciones implicadas en el reenvasado de especialidades comerciales para su adecuación a los sistemas de distribución propios del hospital, de importancia creciente, deben considerarse adscritas a esta sección por los problemas a que puede dar lugar no afrontarlas con criterios tecnológicos rigurosos. Estos cambios de planteamiento se encuadran en la

evolución general del modo de empleo de los medicamentos que tiene como rasgo más característico la adaptación de los tratamientos a las necesidades concretas de cada paciente. Ello lleva aparejada un aumento de la importancia de la Tecnología Farmacéutica como actividad genuina del Farmacéutico de Hospital (Arias *et al.* 1999). En los establecimientos, independiente de su complejidad, la Unidad de Farmacia deberá disponer de un espacio físico para la realización de estos preparados cuyo fin es la administración de la dosis exacta requerida por el paciente y en la forma farmacéutica requerida (Ministerio de Salud. Chile, 1999).

La nutrición parenteral es el medio para la administración aminoácidos, carbohidratos, lípidos y micronutrientes a los pacientes incapaces de utilizar la vía digestiva. Estará indicada cuando no sea posible la alimentación enteral (Ortiz C. *et al.*, 1999). En la Unidad de Farmacia debe existir un área especial para la elaboración de las nutriciones parenterales, la cual deberá contar con equipamiento adecuado para asegurar la esterilidad y calidad del producto final. Esto se logra cumpliendo rigurosamente las técnicas asépticas y con el uso de una Cámara de Flujo Laminar Horizontal (Ministerio de Salud. Chile, 1999).

En el tratamiento de las patologías oncológicas actúan generalmente equipos multidisciplinarios en el área de la salud, dentro de este equipo el Químico Farmacéutico tiene una función muy importante la cual cumple a través de la Unidad de Quimioterapia que es la encargada de la reconstitución y dilución en suero de los citostáticos. El principal objetivo de esta Unidad es disminuir los riesgos asociados al uso de antineoplásicos como los posibles errores en la prescripción, preparación y administración con el fin de proteger a los pacientes, personal de salud y el medio ambiente (Barbaricca M., Menéndez A., 1997).

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos, y esto es conocido desde que el ser humano comenzó a usar diferentes sustancias como medicinas. Se sabe por ejemplo que Hipócrates en el año 460 AC instruía a sus estudiantes y colegas médicos que "lo importante es no dañar", advirtiéndolo de los riesgos potenciales de los remedios de su tiempo. La OMS define reacción adversa a medicamentos como todo efecto de éste, que es perjudicial y no deseado, que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. La farmacovigilancia es la recolección, el registro y la evaluación constante de las reacciones adversas producidos por los medicamentos. (Pinilla E., 1993).

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Conocer el quehacer y el rol del Químico Farmacéutico en el campo de la Farmacia Hospitalaria, comprendiendo la importancia de éste en la promoción del uso racional de los medicamentos a través de los servicios farmacéuticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

EN EL ÁREA ADMINISTRATIVA:

- ❖ Conocer las normativas que rigen el funcionamiento de la farmacia hospitalaria, aprendiendo las funciones que le competen al Químico Farmacéutico en este ámbito.
- ❖ Conocer los sistemas de financiamiento de los Hospitales y la asignación de presupuestos para los medicamentos e insumos de uso médico, tomando conocimiento del sistema de programación y selección de medicamentos para su adquisición.
- ❖ Tomar conocimiento del proceso de adquisición, recepción, almacenamiento y distribución de medicamentos e insumos de uso médico realizado por la sección de Abastecimiento.
- ❖ Conocer el rol que le compete al Químico Farmacéutico en el Comité de Farmacia y Terapéutica.

- ❖ Conocer la reglamentación vigente del control de productos estupefacientes y psicotrópicos, aprendiendo a manejar los registros de productos controlados de acuerdo a la reglamentación.

ÁREA DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS:

- ❖ Conocer el rol del Químico farmacéutico en un consultorio de especialidades y conocer el sistema de dispensación de medicamentos a pacientes ambulatorios.
- ❖ Detectar e informar reacciones adversas a medicamentos e interacciones medicamentosas, poniendo en práctica el servicio de farmacovigilancia.
- ❖ Aplicar los conocimientos sobre Nutrición Parenteral en la validación de las Nutriciones Parenterales y, en la elaboración de las N.P. previamente validadas de acuerdo a la normativa vigente.
- ❖ Conocer el rol del farmacéutico en una Unidad de Preparación de Citostáticos y los riesgos que conlleva su manipulación, y aprender la metodología de trabajo en la unidad de Preparación de Citostáticos.
- ❖ Aplicar los conocimientos sobre Farmacotécnica en una unidad de Preparaciones no estériles.

- ❖ Aprender el funcionamiento e importancia del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias.

- ❖ Realizar búsquedas de información científica en un Centro de Información de Medicamentos (C.I.M.) para resolución de consultas, informes para el Comité de Farmacia y Terapéutica, etc.

- ❖ Atender y resolver consultas sobre información general de medicamentos (disponibilidad, administración, reacciones adversas, interacciones, precauciones, almacenamiento, estabilidad) y de tipo clínico (farmacología, indicaciones terapéuticas, dosis, farmacocinética, toxicidad).

- ❖ Aplicar los conocimientos adquiridos de Farmacia Clínica sobre terapia de patologías de mayor relevancia y seguimiento de pacientes hospitalizados seleccionados.

MATERIALES Y METODOS

Para cumplir con los objetivos del Internado Hospitalario fue necesario conocer todas las secciones la Farmacia Asistencial del Hospital Clínico Regional Valdivia (HCRV), además de los Servicios clínicos de Pediatría y Medicina. Para ello se hicieron pasantías por las distintas secciones organizadas de la siguiente manera:

- Gestión, Reglamentos y Centro de Información de Medicamentos.
- Unidad de Quimioterapia
- Unidad de Nutrición Parenteral
- Unidad de Preparaciones no Estériles
- Sistema de Dispensación por Dosis Unitaria
- Farmacia de Atención Abierta
- Servicios Clínicos

El Hospital Regional es el único establecimiento de alta complejidad (Tipo 1) de la provincia de Valdivia, siendo además de carácter docente asistencial. Durante 1995 concluyó el período de construcción y normalización del actual complejo hospitalario, antes repartido en 3 establecimientos dentro de la ciudad. En su totalidad consta de 43.000 m² construidos. Dispone de 524 camas y otorga atención de especialidad en Cirugía, Obstetricia - Ginecología, Medicina Interna y Pediatría (estas últimas incluyen las subespecialidades de Hematología, Broncopulmonar, Gastroenterología, Reumatología, Cardiología, Nefrología, Endocrinología). Además cuenta con las especialidades de Traumatología y Ortopedia, Neurocirugía, Urología, Cirugía Infantil, Dermatología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Medicina Física, Psiquiatría,

Oncología y Medicina Nuclear, siendo en algunas especialidades centro de derivación suprarregional.

En el año 2003 se registraron 22.979 egresos, con un índice ocupacional de 73,0%. Se efectuaron 11.829 intervenciones quirúrgicas mayores y el número de partos fue de 2.862. Asimismo, se realizaron 152.802 consultas de especialidad, 59.345 exámenes de imagenología y 870.022 exámenes de laboratorio. (Servicio de Salud Valdivia 2004).

Gestión, Reglamentos y Centro de Información de Medicamentos

Esta parte del internado se realizó en el periodo de una semana. Durante el cuál se revisaron todos reglamentos que conciernen a los Servicios de Farmacia de los hospitales como la “Guía de Organización y Funcionamiento de la Atención Farmacéutica en Hospitales el S.N.S.S.”, Normas sobre la atención en las Farmacia Hospitalarias, se conoció el sistema informático con que cuenta el Hospital y al cual la Farmacia esta integrado desde 1991.

Se hizo el control de psicotrópicos y estupefacientes mediante el chequeo de las recetas de estos productos y los informes de productos despachados a cada paciente que son obtenidos en el sistema computacional en farmacia además de todos los movimientos computacionales de éste, los datos se cotejan con la existencia física del producto. El registro se lleva en los libros mediante planillas que son entregadas por la Unidad de Computación del establecimiento y actualizados mes a mes.

Con respecto al flujo de los medicamentos dentro de la farmacia, se vió el funcionamiento de la bodega activa y se estudió el Manual de Procedimientos de ésta, vióse la forma de almacenamiento de los medicamentos y su organización en la bodega. El registro de los movimientos se lleva mediante tarjetas Bincard, tanto los ingresos como los egresos (Anexo,

Figura 1). Con respecto a los productos refrigerados se conocieron cuales son almacenados de esta manera y el control de temperatura que se realiza a los refrigeradores.

Se conoció la función del Comité de Farmacia con los informes y resoluciones que éste realiza. Así también su participación en la selección de medicamentos que forman parte del Arsenal Terapéutico del hospital.

Se conoció la metódica que se utiliza para la programación y adquisición de medicamentos, y de los pedidos mensuales.

Como parte de esta sección se visitaron la Sección de Abastecimiento y la Bodega de Farmacia.

Con respecto al Centro de Información de Medicamentos (C.I.M.), se revisó la metodología de trabajo, las fuentes de información disponibles para la resolución de las consultas y los formularios para recoger las consultas y sus respectivas respuestas (Anexo, Figura 2). Todo el material disponible en el C.I.M. fue utilizado a cavidad cuando el interno realizó la pasantía por los servicios clínicos, ya que las consultas eran recogidas *in situ* durante la visita médica y las respuestas comunicadas verbalmente o acompañada de material de apoyo.

También dentro de ésta sección se aprendió la metodología para realizar Farmacovigilancia, se distinguió el procedimiento para notificar las Reacciones Adversas a Medicamentos y el formulario para este fin (Anexo, Figura 3).

Unidad de Quimioterapia

En esta unidad se participó en todo el procedimiento que se realiza, desde que la receta de quimioterapia llega hasta que se despachan las dosis listas para su administración. También se

conocieron los protocolos de tratamiento de algunos cánceres correspondientes a los protocolos P.N.D.A. (adultos) y P.I.N.D.A. (niños). La participación tuvo una duración de una semana.

Durante la estadía en esta Unidad se observó la preparación de citostáticos en la Cámara de Flujo Laminar Vertical, la cual es realizada por técnicos paramédicos bajo la estricta supervisión del Químico Farmacéutico a cargo. Antes de acceder al área de trabajo, se estudió el manual de procedimientos de la unidad el cual incluye protocolos de lavado de manos, vestimenta, y procedimientos específicos para la preparación de estos fármacos.

Unidad de Nutrición Parenteral

En esta Unidad, el interno permaneció una semana, en el transcurso de la cual se participó de la elaboración de Nutriciones Parenterales. Para ello en un principio se estudió el Manual de Procedimiento de áreas estériles y bibliografía concerniente a este tema.

Se conoció el procedimiento realizado desde la llegada de la receta de la nutrición hasta su preparación y posterior dispensación. Se desarrollaron los cálculos necesarios para la preparación, tanto manualmente como con el uso de una planilla EXCEL confeccionada para este fin (Anexo, Figura 4), se confeccionó la etiqueta respectiva (Anexo, Figura 5) y se accedió al área de trabajo donde se cuenta con una Cámara de Flujo Laminar Horizontal, donde el Farmacéutico a cargo prepara las nutriciones parenterales con la ayuda de un técnico paramédico, haciendo uso de la técnica aséptica.

Como trabajo complementario en esta área se investigó sobre el uso de filtros en Nutriciones Parenteral, trabajo que fue presentado al Químico Farmacéutico a cargo.

Unidad de Preparaciones no Estériles

La estadía en esta sección tuvo una duración de dos semanas, dentro de las cuales se conoció y realizó la labor de esta Unidad. Para ello en un principio se procedió a leer los reglamentos y manuales de procedimientos y luego se elaboraron preparados tanto magistrales como oficinales, incluyendo formas farmacéuticas líquidas (jarabes, gotas orales, soluciones desinfectantes y antisépticas), sólidas (cápsulas, papelillos) y semisólidos (cremas). Además se reenvasaron productos semisólidos como algunas pomadas y cremas. Para la elaboración se utilizó el Manual de Formulaciones del área, el cual describe la metódica, equipamiento y controles de calidad para cada preparación (Anexo, Figura 6).

Sistema de Dispensación de Medicamentos por Dosis Unitarias (S.D.M.D.U.)

La estadía en esta sección constó de la participación en todas las etapas de la dispensación, desde la recepción de las recetas desde los servicios clínicos, hasta la preparación de las dosis unitarias a cada paciente (Anexo, Figura 7). Para realizar esta tarea, la Farmacia cuenta con un programa computacional diseñado específicamente para esta función, donde se pueden visualizar diferentes ventanas para el ingreso de los datos y consulta de éstos (Anexo, Figura 8). Una ventana muy interesante a la cual se puede acceder es el “Formulario Perfil Farmacológico” (Anexo, Figura 9) donde se puede visualizar información de los medicamentos que han sido despachados diariamente a cada paciente lo que permite el seguimiento de éstos. Durante la pasantía del interno por los servicios clínicos se hizo seguimiento a pacientes con la ayuda de esta herramienta.

Farmacia de Atención Abierta

La dispensación de los medicamentos a los pacientes ambulatorios se realiza en la Farmacia de Atención Abierta (Policlínico), ubicada en el Consultorio Adosado de Especialidades del Hospital Regional (CAE).

Esta unidad cuenta con 22 hrs. de Químico Farmacéutico y 6 Auxiliares Paramédicos de Farmacia, para atender a los pacientes con patologías agudas y crónicas provenientes de los policlínicos del CAE. Durante la estadía en esta sección, que tuvo una duración de dos semanas, se conoció el quehacer del Farmacéutico encargado y se participó en la dispensación de los fármacos la cuál se realiza en cuatro etapas, las que aseguran una entrega de medicamentos en forma segura y ágil, reforzando las instrucciones de la receta médica en forma oral y escrita.

En este periodo además se investigó acerca de los Programas Ministeriales en los que interviene esta Farmacia y los medicamentos incluidos en ellos.

Servicios Clínicos

La pasantía por los servicios clínicos tuvo una duración de dos meses, durante la cual se participó a diario en las rondas médicas en el Servicio de Pediatría (UCI Pediátrica y Medicina Infantil) y Medicina Adultos, durante este tiempo se estuvo bajo la tutoría de un médico especialista a cargo de una sala. El tiempo fue dividido en un mes en pediatría, con dos semanas en UCI Pediátrica y dos semanas en Medicina Infantil y un mes en Medicina Adultos.

Durante la estadía se realizó seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados, se elaboró un tríptico “Uso de mis Medicamentos” (Anexo, Figura 10) el cual fue entregado a algunos pacientes al alta, se respondieron consultas hechas por los médicos tutores o por los estudiantes de medicina, se realizaron seminarios sobre temas específicos de la Farmacia Clínica

los que fueron expuestos ante el profesor encargado del Internado y para finalizar se realizó un seminario denominado “Insulinas” el cual fue solicitado por el médico a cargo de la sala y expuesto ante él y los alumnos de medicina.

En forma paralela se asistió a cursos y congresos sobre temas relacionados con el área médica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Gestión y reglamentos

Para conocer los reglamentos y la gestión del servicio de farmacia dentro del Hospital se confeccionó un organigrama del Servicio de Farmacia (Anexo, Figura 11), donde se pueden observar la distintas Unidades y los funcionarios que las conforman.

Durante la visita a la bodega activa se conoció la distribución que tienen los medicamentos dentro de ésta, observándose las siguientes secciones:

- ❖ Una sección especial para el almacenamiento de productos farmacéuticos inyectables
- ❖ Sección para el almacenamiento de comprimidos, esta sección es la más voluminosa y la que presenta mayor movimiento dentro de la farmacia.
- ❖ Sección para los Antibióticos, donde se almacenan diferentes tipos de estos fármacos con gran salida en el Hospital..
- ❖ Sección para Antibióticos restringidos, donde se almacenan medicamentos como Teicoplanina, Meropenem, Ertapenem, Linezolid y Cefalosporinas de tercera generación.
- ❖ Sección especial para los medicamentos usados por el Servicio de Pensionado., donde se observa gran cantidad de medicamentos de marcas originales, por lo tanto de gran valor.
- ❖ Sección para materias primas utilizadas en las preparaciones no estériles.
- ❖ Sección para los medicamentos e insumos usados en la Nutrición Parenteral como aminoácidos, lípidos, bolsas de nutrición parenteral, sueros y otros.

Se conocieron los productos almacenados que necesitan refrigeración. Entre los que se encontraban los siguientes productos: Estreptoquinasa 1.500.000 UI, Gamaglobulina humana anti Rho (D) 250 UI, Filgrastim, Eritropoyetina, insulinas y unidades refrigerantes (para el traslado de medicamentos que necesitan mantener la cadena de frío) entre otros.

En estos casos se lleva un registro diario de las temperaturas, lo cual es muy importante porque así se puede asegurar la estabilidad de estos productos hasta el momento de su dispensación.

Unidad de Quimioterapia

En la sección de preparación de citostáticos se conocieron los protocolos PNDA y PINDA para el tratamiento de las neoplasias incluidas en éstos.

Se realizó el procedimiento desde que llega la receta hasta su dispensación y posterior registro y seguimiento. En una primera instancia la receta (Anexo, figura 12) llega a la Unidad, donde es recibida por el Químico Farmacéutico encargado, quien revisa que todos los datos se encuentren correctamente y procede a validar la receta, es decir, revisa si la superficie corporal esta correcta y coteja con los protocolos si el esquema, la fecha de administración y las dosis corresponden. Si todo esta correcto, se ingresa la información de la receta en los perfiles farmacológicos que se lleva para cada paciente y su patología. Cuando se termina el procedimiento con todas las recetas del día, se confeccionan las etiquetas para cada medicamento y una “Hoja de Resumen de Preparaciones Diarias” donde se individualizan los pacientes y se indica la dosis exacta de fármaco a preparar y el suero en el que debe diluirse. Además se registra el lote y laboratorio de cada medicamento usado para la preparación. A partir de esta hoja los técnicos paramédicos preparan los citostáticos.

Cuando las quimioterapias están preparadas, se avisa al servicio correspondiente para su retiro de farmacia, previo registro en el libro de registro de recepción y entrega de Quimioterapias.

Unidad de Nutrición Parenteral

Dentro de esta Unidad se realizaron los cálculos necesarios para la preparación de una Nutrición Parenteral en Neonatología. Para ello en un principio se recibió la receta (Anexo, figura 13) proveniente desde el servicio y extendida por el médico tratante del paciente y luego se procede a validar la prescripción haciendo los cálculos respectivos teniendo en cuenta las posibles inestabilidades e incompatibilidades entre los componentes de la mezcla. En la figura 4 se muestra la planilla Excel utilizada para los cálculos.

Luego que se corroboró mediante los cálculos la estabilidad del preparado, el farmacéutico procede a confeccionar la etiqueta donde se individualiza al paciente los componentes de la mezcla, hecho los pasos anteriores se procede a la preparación y posterior dispensación de la bolsa con la Nutrición Parenteral.

Se investigó acerca del uso de filtros en línea en la preparación y administración de la nutrición parenteral, pudiendo encontrarse las siguientes conclusiones:

- Existen en el mercado chileno actualmente filtros en línea con tamaño de poros de 0,22 μm , 1,2 μm y 5 μm (Fresenius-Kabi, 2004).
- Los filtros en línea reducen la incidencia de flebitis (Aburto, M. 1995).
- Los filtros en línea previenen la oclusión del catéter por cristales calcio-fosfato (Aburto, M. 1995).

- Las partículas entre 5 y 20 μm pueden obstruir los capilares y la inspección visual solo detecta partículas de tamaño sobre 50 μm (SENPE, 1998).
- El filtro de 0,22 μm retiene microorganismos, por lo que esteriliza la mezcla y la contaminación puede producirse por la manipulación del filtro.(Aburto, M. 1995).
- Aunque las bacterias son atrapadas por este filtro, los pirógenos pueden atravesarlo (Aburto, M. 1995).
- Los filtros con carga positiva en su superficie retienen a los pirógenos. (Aburto, M. 1995).
- Este filtro no es útil en nutriciones que contienen emulsiones lipídicas, ya que las partículas de esta emulsión tiene un tamaño de 0,1-1 μm (Aburto, M. 1995).
- El filtro de 1,2 μm es útil para nutriciones con lípidos, pero no esteriliza la mezcla, solo retiene grande microorganismos como *Candidas* y deja pasar otros como *S. epidermidis* y *E. coli* (Aburto, M. 1995).
- El filtro de 1,2 μm puede retener partículas de la línea de administración (Aburto, M. 1995).
- En conclusión el filtro de 0,22 μm se recomienda para preparar nutriciones parenterales sin lípidos, especialmente en pediatría y el filtro de 1,2 μm se recomienda para ser usado en línea.

Unidad de Preparaciones no Estériles

En la estadía en esta sección se elaboraron preparados farmacéuticos oficinales y magistrales y se reenvasaron algunos productos. Esto permite al servicio de Farmacia disponer en forma oportuna de medicamentos en las dosis requerida para cada paciente y que no están disponibles comercialmente.

Para la preparación de cada producto el interno se basó en las “Fichas de Elaboración y Control de Productos Oficinales” (Anexo, figura 6) donde se indican los pasos a seguir en la preparación de cada producto.

Entre los productos elaborados durante la estadía se encuentran:

- ◆ Cápsulas de Cloruro de Potasio que se utiliza en casos de hipocalemia.
- ◆ Papelillos de Primidona que es un anticonvulsivante.
- ◆ Papelillos de Fenobarbital que es un anticonvulsivante
- ◆ Papelillos y suspensión de Ranitidina que es un antiulceroso y se utiliza para tratar el reflujo gastroesofágico en niños.
- ◆ Solución de Shohl's que se utiliza para alcalinizar la orina.
- ◆ Jarabe de Espironolactona que es un diurético ahorrador de potasio.
- ◆ Codeína al 6% en gotas que es un analgésico opioide débil usado en el dolor oncológico.
- ◆ Morfina al 5% en gotas que es un analgésico opioide fuerte usado en el dolor oncológico.
- ◆ Tintura de Yodo utilizado que se utiliza para preparar otros antisépticos.
- ◆ Jarabe simple que se utiliza como materia prima para la elaboración de otros jarabes.

Entre los productos que se reenvasaron están:

- ◆ Alcohol al 70% que es desinfectante.
- ◆ Crema base que se utiliza como humectante.
- ◆ Pomada Corticoide al 1 y 2% utilizada como antiinflamatorio.
- ◆ Pomada Neomicina utilizada como antibiótico tópico.
- ◆ Crema Urea al 5% utilizada como hidratante.
- ◆ Vaselina Salicilada al 10% utilizada como queratolítico.

Como se puede apreciar el interno puso a prueba sus destrezas en el área de la farmacotécnica, pudiendo aplicar sus conocimientos en la preparación de diversas formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas.

Sistema de Dispensación de Medicamentos por Dosis Unitarias

Para conocer este sistema se realizaron las labores diarias del personal y del Farmacéutico a cargo.

En una primera instancia se decepcionaron las recetas médicas provenientes de los servicios clínicos, luego estas recetas son consultadas y digitadas en el sistema computacional mediante las ventanas “Consulta de Despacho de Fármacos por Paciente” y “Despacho Dosis Diaria”

En el caso de los antibióticos de uso restringido, una vez recibidas las recetas en farmacia deben ser revisadas por el Médico Microbiólogo, una vez visadas se ingresaran al sistema computacional, previo al despacho y se separará el tratamiento completo en una caja con nombre del servicio, nombre del paciente, dosis diaria y número de días de tratamiento. En el caso de que

requiera de otro antibiótico de uso restringido o que la patología no se encuentre en las normas de uso de antibióticos, debe venir adjunta una “Hoja de Auditoría de Antibióticos”.

Luego de la digitación de las recetas se debe imprimir el documento “Despachos a Pacientes con Sistema de Dosis Diarias”. Posterior a esto se realiza el llenado de las caseteras de dosis unitarias que se encuentran individualizadas para cada paciente, basándose en el informe antes mencionado. Luego que la casetera esta lista es revisada por el Químico Farmacéutico y quedará en condiciones de ser enviada al servicio clínico. La casetera es retirada en farmacia por personal correspondiente a cada servicio.

Al momento del cambio se reciben las caseteras del día anterior con los medicamentos no administrados que deben ir acompañadas de la copia de la receta correspondiente a ese paciente para su ingreso computacional.

Se realizó el despacho diario de medicamentos a la Unidad de Urgencia, tanto APA (atención pública adultos) como a la APP (atención pública pediátrica) mediante un listado de medicamentos que se obtiene del sistema computacional.

Farmacia Ambulatoria

Durante la estadía en esta sección se conoció la labor del Químico Farmacéutico y el quehacer de la Farmacia de Atención Abierta.

Se conoció el flujo de la receta y la dispensación de medicamentos dentro de esta Farmacia. La dispensación de los fármacos se realiza en cuatro etapas, las que aseguran una entrega de medicamentos en forma segura y ágil reforzando las instrucciones de la receta médica en forma oral y escrita. Estas etapas son:

1. Recepción de la Receta en la ventanilla.
2. Consulta de despachos anteriores y digitación de la receta, en el caso de pacientes crónicos el médico hace la receta por varios meses y la farmacia entrega una copia para que los medicamentos se retiren mensualmente.
3. Recolección de los medicamentos indicados en la receta.
4. Despacho informado de la receta en la ventanilla de entrega de medicamentos.

Mediante este proceso la receta pasa por, mínimo, tres personas que realizan un control de la dispensación, minimizándose de esta manera los errores.

La labor del Farmacéutico está en controlar el cumplimiento de las normas, mediante una supervisión activa, realizar los pedidos para mantener el abastecimiento y solucionar los problemas que se presenten.

Los siguientes son los Programas Ministeriales en los que participa esta Farmacia, los que requieren un continuo seguimiento y emisión de informes y/o estadísticas:

- ◆ Hipertensión Arterial
- ◆ Diabetes Mellitus
- ◆ Epilepsia
- ◆ Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)
- ◆ Planificación familiar
- ◆ Programa Adulto Mayor: lentes y audífonos
- ◆ Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA)
- ◆ Tuberculosis (TBC)
- ◆ Transplante Renal

- ◆ Programa Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos (PAD y CP)
- ◆ Recién Nacidos de muy bajo peso al nacer
- ◆ Patología Psiquiátrica. Compromiso N° 20
- ◆ Programa Nacional Antipsicóticos Atípicos

El alumno interno se interiorizó de cada uno de estos programas con los medicamentos que incluyen.

Se investigó la razón de la asociación de Ácido Valproico con Ácido Fólico en pacientes epilépticos llegándose a la conclusión de que los anticonvulsivantes producen deficiencia de folatos, que se manifiesta en el sistema nervioso central como neuropatías periféricas y desórdenes motores, además de producir anemia megaloblástica,. Esta deficiencia de folatos se produce por tres mecanismos (Micromedex 2000):

- Disminuye la absorción de glutamato que es un precursor de los folatos.
- Disminuye la absorción de folatos desde la dieta.
- Son inductores enzimáticos por lo que aumentan el metabolismo de los folatos.

Se investigó el uso de Diltiazem en pacientes con transplante renal. Los pacientes con transplante renal son usuarios de por vida de inmunosupresores que impiden el rechazo del órgano transplantado. Uno de los inmunosupresores mas utilizados es la Ciclosporina que es un medicamento relativamente nuevo y de alto costo y que además produce efectos adversos como aumento de la presión arterial que deteriora la función renal. El Diltiazem es un antagonista de los canales de calcio del grupo no dihidropiridinico, y se utiliza por su propiedad vasodilatadora

de la arteriola aferente del riñón lo que ayuda a controlar la presión y disminuir la proteinuria en pacientes usuarios de Ciclosporina

El Diltiazem tiene un metabolismo hepático e inhibe la enzima del citocromo P450 CYP 3A4, la cual es a su vez responsable de la metabolización de la Ciclosporina, por lo que el uso de este fármaco permite disminuir las dosis de Ciclosporina entre un 18 y 32% lo cual es muy valioso dado su alto costo.

Servicios Clínicos

Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes.

A continuación se muestran algunos de los casos clínicos seguidos por el alumno interno:

Caso 1:

Paciente varón de 8 años 20 días de edad, procedente de la ciudad de Valdivia, número de ficha clínica 473009.

Llega a la A.P.P. con signos de cianosis, disnea y agitación psicomotora, refiere que no puede respirar y presenta angustia. Los síntomas habrían comenzado luego de la ingestión de un comprimido de Cotrimoxazol por lo que se le diagnostica shock anafiláctico por Cotrimoxazol y se le indica Oxígeno por mascarilla, Adrenalina 0,3 mg por vía IM una vez, Hidrocortisona 500 mg IV por una vez, nebulización con Adrenalina y se le hospitaliza en el S.H.A.P. una vez ingresado se le indica Clorfenamina 4 mg IV c/8 hrs, Hidrocortisona 250 mg IV c/8 hrs . Paracetamol 500 mg VO c/8 hrs y oxígeno hasta saturación mayor o igual a 93 %.

Al día siguiente el paciente presenta una buena evolución, afebril y sin dificultad respiratoria, con eritema, edema palpebral bilateral y edema en la extremidades superiores e inferiores, por lo que la indicaciones se mantienen y es trasladado a Medicina Infantil.

El paciente evoluciona de buena manera los días posteriores decidiéndose el cambio de los medicamentos a vía oral: Prednisona 25 mg VO en la mañana y 20 mg VO en la tarde y Clorfenamina 4 mg VO c/12 hrs.

En su cuarto día de hospitalización el paciente se encuentra en buenas condiciones generales sin lesiones en la piel sin edema y sin dificultad respiratoria por lo que se decide su alta medica a domicilio. Para ello, el médico tratante educa a los padres del niño sobre la patología alérgica que presentó y los cuidados que deben tener con la administración de preparados que contengan sulfas.

A su alta se le indica suspender la Prednisona y continuar con la Clorfenamina 4 mg c/12 hrs por siete días más.

Signos vitales del paciente:

Días	1	2	3	4
FC (por min)	168	104	105	100
FR (por min)	44	25	25	24
T°	37,0	36,8	36,4	36,9
PA	115/75	108/68	110/70	112/70

FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; T: temperatura corporal; PA: presión arterial

Farmacoterapia del paciente:

- Adrenalina: es una sustancia natural que tiene función de hormona y neurotransmisor y que es sintetizada en el organismo por neuronas y por las glándulas suprarrenales.

Es un potente estimulante de los receptores α y β , en este paciente es utilizado por su acción sobre el músculo liso bronquial en el cual produce broncodilatación y descongestión de la mucosa bronquial por su efecto vasoconstrictor (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

- Hidrocortisona: es un corticoesteroide con efecto gluco y mineralocorticoide. Es utilizado en este paciente por su efecto antiinflamatorio sobre los bronquios, se utiliza en dosis de 250 mg c/8 hrs por via IV o por VO (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Clorfenamina: antihistamínico de primera generación con efecto antialérgico y sedante. Dosis de 4 mg c/8 hrs por VO o IV (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Prednisona: glucocorticoide con alto efecto antiinflamatorio y bajo efecto mineralocorticoide (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

Respecto a la farmacoterapia del paciente, llama la atención el uso de Adrenalina por vía inhalatoria, ya que, aunque es un potente broncodilatador por su acción β_2 , también actúa sobre los otros receptores β y los α lo que produce algunos efectos secundarios si la dosis inhalada es alta como taquicardia aumento de la presión y otros que usualmente no se presentan con otros broncodilatadores más selectivos como el Salbutamol (Florez J., 1997; Mc Evoy, G., 1998).

La Clorfenamina es utilizada por siete días después de terminados los síntomas porque los anticuerpos IgE que son los responsables de la liberación de histamina desde los mastocitos quedan en circulación por alrededor de 7 días después de su liberación (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

El Cotrimoxazol es la combinación fija de sulfametoxazol con trimetoprima en proporción 5:1, con la que se alcanza en sangre una relación 20:1 Los dos componentes bloquean la síntesis

de ácido fólico en dos etapas, este bloqueo secuencial de una cascada de síntesis representa una acción potenciadora de la de cada componente, hecho demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. Produce diversas reacciones adversas, las mas frecuentes son las gastrointestinales y las de hipersensibilidad que afectan a la piel, otras menos frecuentes son las hematológicas y las reacciones anafilácticas que son debidas a la sulfa y ocurren en menos del 0,5 % de la población (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

Caso 2:

Paciente varón de dos años y tres meses de edad, procedente de Valdivia, número de ficha clínica 444238.

Presenta historial de hospitalización por una enterovirus, luego de la cual comienza con un absceso parpedal izquierdo, lo que es interpretado en la ocasión como una picadura de insecto, por lo que se le administra Betametasona 4 mg IV y Clorfenamina 4 mg IV. La inflamación persiste por lo que acude al servicio de Urgencias del HCRV y es hospitalizado en la UCI pediátrica, donde se le diagnostica celulitis periorbitaria izquierda, se le indica tratamiento antibiotico con Cloxacilina 800 mg IV c/6 hrs y Ceftriaxona 1,5 g IV c/24 hrs. Posteriormente es evaluado por oftalmólogo y otorrinolaringólogo con exámenes como TAC de órbita y cerebral además de cultivo de secreciones, con estos antecedentes se le diagnostica celulitis periorbitaria y sinusitis maxilar, por esto también se decide cambiar la Cloxacilina por Clindamicina 100 mg IV c/6 hrs, y drenaje del seno maxilar y del material purulento. El cultivo de secreciones indica la presencia de *S. Pneumoniae* resistente a Penicilina y Cotrimoxazol y sensible a Cloramfenicol, Ceftriaxona y Eritromicina. El paciente presenta dolor por lo que se le indica Diclofenaco 12,5 mg VO c/8 hrs e Hidrato de Cloral en caso necesario. Luego de siete días de presentar una

evolución favorable, destaca un rash eritematoso micropapular en el tórax, cara y brazos lo que ocurre mientras se le administra la Ceftriaxona, por lo que se sospecha de una RAM la cual es notificada al ISP y tratado con Betametasona 4 mg IV y Clorfenamina 4 mg IV.

El paciente permanece estable en los días siguientes y cumple 14 días con Ceftriaxona y 14 con la Clindamicina después de lo cual, dado a sus favorables condiciones generales, se decide dar el alta e indicar antibióticos por vía oral con Cefixima por 7 días más.

La celulitis es una inflamación profunda de la piel y no necesariamente de causa infecciosa. Puede presentarse con fiebre, compromiso del estado general, bacteremia y/o abscesos locales. A pesar de que una gran parte de estos cuadros se asocia a *S. pyogenes* (y ocasionalmente a *Streptococcus agalactiae*), también participa como causa etiológica el *Staphylococcus aureus*, lo que dificulta las opciones terapéuticas por la resistencia casi universal que esta especie presenta ante penicilina en la comunidad.

Para tratar la celulitis se utilizan antimicrobianos que cubran el espectro de los microorganismos que más frecuentemente la causan, estos son Cloxacilina, Amoxicilina mas ácido clavulánico, cefalosporinas de tercera generación como Cefazolina y Ceftriaxona y otros como la Clindamicina (Fica C., 2003).

La sinusitis se manifiesta como una respuesta inflamatoria que compromete las membranas mucosas de la nariz, los senos paranasales, los líquidos que están dentro de estas cavidades y/o del hueso subyacente. La sinusitis puede afectar a uno o varios senos, aunque en bebés recién nacidos se da en el único seno que tienen desarrollado, el etmoidal, y por encima de los 3-4 años en el maxilar. Lo habitual es la infección de un solo seno, pero también se puede

ocurrir la polisinusitis (varios senos afectados) y la pansinusitis (todos ellos). Se piensa en una sobreinfección bacteriana cuando hay un empeoramiento de los síntomas después de 5 días de evolución, en caso de que los síntomas sean desproporcionadamente severos a pesar de llevar pocos días, o en caso de persistencia de síntomas por más de 10 días. El diagnóstico de sinusitis se basa en la presencia de síntomas característicos al examen clínico, siendo el único elemento diagnóstico *per se* la presencia de secreción purulenta al examen, los síntomas más frecuentes son dolor o sensación de presión facial, congestión facial, obstrucción nasal, rinorrea o rinitis que puede ser purulenta, o descarga posterior, falta de olfato o hiposmia/anosmia, pus en la cavidad nasal en el examen, fiebre.

El tratamiento consiste principalmente en el uso de antibióticos, alrededor de 60% de los episodios de sinusitis mejoran o se resuelven espontáneamente (sin tratamiento antimicrobiano). Mediante la aplicación de criterios clínicos específicos para el diagnóstico de sinusitis aguda es posible limitar el uso de antibióticos a situaciones en las que sean realmente útiles. El tratamiento antimicrobiano inicial de sinusitis infecciosa aguda debe ser con un agente de espectro específico activo contra los patógenos probables. Los agentes patógenos comunes son los mismos que causan la otitis media aguda: *Streptococcus pneumoniae* (30 a 60%), *H. influenzae* y *M. catharrhalis* (20%); los agentes virales sólo en 10% de los casos, aproximadamente. La Amoxicilina es considerada el antibiótico de elección. Numerosos estudios no han encontrado mejores resultados con otros antibióticos que presentan teóricamente ventajas con respecto a gérmenes productores de betalactamasas. No obstante siempre habrá que considerar los patrones locales de resistencia de los patógenos y el uso reciente de antibióticos en el paciente. La duración del tratamiento antibiótico es controvertida con recomendaciones entre 3-14 días, no obstante diez días es la recomendación standard debido a que es la duración más ampliamente

utilizada en los ensayos clínicos. Con Amoxicilina las dosis usuales (50 mg/kg/d) se dan durante 7-10 días es un tratamiento inicial adecuado, también se usa a altas dosis (90 mg/kg/d) o Amoxicilina + Ácido clavulánico como primera línea de tratamiento. Como segunda línea de tratamiento podrían valorarse Amoxicilina/ Ácido clavulánico y Cefuroxima. También otras cefalosporinas pueden utilizarse como Ceftriaxona, como tercera línea en caso de fallo podría considerarse la Clindamicina que cubre el espectro de los anaerobios y la Cefixima. En casos de alergia a penicilinas se utilizan los macrólidos: Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina.

La administración de antihistamínicos muchas veces podría complicar una sinusitis, ya que como disminuyen la secreción mucosa se dificulta el drenaje de la vía respiratoria. Para el tratamiento sintomático se emplean mucolíticos, expectorantes y solución salina que fluidifican las secreciones aumentando el drenaje de la vía respiratoria.

El manejo quirúrgico está estrictamente reservado a indicaciones del especialista (otorrinolaringólogo), y podrían por ejemplo incluir: sinusitis refractaria a tratamiento o deformidad rinoseptal (Martinez E., 2004).

Farmacoterapia del paciente:

- Betametasona: molécula sintética con gran actividad glucocorticoide y nula actividad mineralocorticoide, es 20 veces más potente que el cortisol y la dosis usual es de 4 mg por vía endovenosa. Se utiliza por su capacidad antiinflamatoria y por antagonizar los efectos de los mediadores causantes de la anafilaxis (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Cloxacilina: Es un antibiótico betalactámico, bactericida de espectro reducido. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana con la

consecuente lisis de la bacteria. Es activa contra estafilococos, microorganismos sensibles y resistentes a la penicilina, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

- Ceftriaxona: es una cefalosporina de tercera generación, su acción bactericida. Esta indicada en infecciones del tracto biliar producidas por *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*. Infecciones óseas producidas por especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* o *Staphylococcus*. Infecciones del SNC por *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*. Infecciones del tracto genitourinario producidas por especies de *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus mirabilis*, gonorrea, neumonía, septicemia bacteriana, infecciones de piel y tejidos blandos (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Clindamicina: es un antibiótico de uso sistémico que pertenece al grupo de las lincosamidas. Su acción se ejerce mediante la inhibición de la síntesis proteica en bacterias sensibles. Por lo general se la considera bacteriostática, pero puede ser bactericida cuando se usa en concentraciones elevadas o frente a organismos altamente. En este caso es utilizada para tratar la infección de piel y tejidos blandos por gérmenes susceptibles (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Cefixima: es una cefalosporina de tercera generación. Es de administración oral. Las indicaciones son para procesos infecciosos por gérmenes sensibles a las cefalosporinas. Su espectro es muy similar al de la Ceftriaxona por lo que permite terminar el tratamiento en forma ambulatoria (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

La Ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que se ha transformado en un antibiótico de uso frecuente en pacientes pediátricos con infecciones graves debido a sus características farmacológicas: amplio espectro, intervalo de administración y buena penetración al líquido cefalorraquídeo. Este antibiótico es generalmente bien tolerado, sin embargo, efectos adversos han sido reportados en aproximadamente 10% de pacientes que reciben esta droga requiriendo en solo un 2% su discontinuación. Entre los efectos adversos más conocidos figuran eosinofilia, trombocitosis y leucopenia, reacciones de hipersensibilidad en un 2% de los pacientes y efectos gastrointestinales. De estos últimos es frecuente la aparición de diarrea, náuseas y dispepsia (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

Caso 3:

Paciente varón de 1 año 9 meses de edad, proveniente de la ciudad de San José de la Mariquina, número de ficha clínica 450039 y peso al ingreso de 13,200 Kg.

Acude al hospital de su localidad, con historial de tos húmeda, cianosis y disnea leve, por lo que se le diagnostica SBO (síndrome bronquial obstructivo) severo se le administra Hidrocortisona 100 mg IV y se traslada al HCRV. A su ingreso presenta saturación de O₂ de 88 %, retracción subcostal e intercostal y espiración prolongada. Se decide su hospitalización y se le indica O₂ con halo hasta saturación mayor a 94%, nebulizaciones con Berodual (Bromuro de Ipratropio mas Fenoterol) c/4 hrs y Amoxicilina 335 mg VO c/8 hrs y Paracetamol 150 mg si su temperatura corporal es mayor a 38°C.

Al día siguiente el paciente se presenta febril, con crépitos basales y tos productiva por lo que se cambia a Salbutamol c/20 min por 3 hrs e Hidrocortisona 70 mg IV c/6 hrs y Diclofenaco

12,5 mg VO c/8 hrs, además se suspende la Amoxicilina por sospecha de patología viral, por lo cual se le toma una IFI viral.

A los cuatro días con este tratamiento y con el resultado negativo de la IFI, el paciente se presenta en mucho mejores condiciones generales, con saturación de O₂ de 97% lo que es considerado normal, y sin la sintomatología respiratoria. Por estas razones se decide dar el alta al paciente con la indicación de Salbutamol 2 puff c/4 hrs y Prednisona 5 mg c/12 hrs por cinco días.

El SBO no es una enfermedad en sí, sino la manifestación clínica de la obstrucción de la vía aérea. La sibilancia es un ruido generado por el flujo de aire a través de la vía aérea estrechada durante la espiración activa. Los mecanismos fisiopatológicos que determinan reducción del diámetro de la vía aérea son: edema (inflamación) de la vía aérea y tejido peribronquial, contracción del músculo liso bronquial, obstrucción intraluminal (secreciones, cuerpo extraño) y anomalías estructurales (compresión extrínseca, malacia). Los cuadros obstructivos en el lactante se manifiestan por síntomas y signos clínicos caracterizados por tos, sibilancias, espiración prolongada, aumento de diámetro anteroposterior del tórax, retracción costal, hipersonoridad a la percusión. Estos hallazgos al examen físico son inespecíficos y no nos orientan hacia una etiología determinada. Para el diagnóstico la radiografía de tórax es el examen más importante a realizar ya que permitirá descartar patología asociada. Dentro de los hallazgos más frecuentes se destacan la hiperinsuflación (hipertransparencia, aplanamiento diafragmático, aumento del espacio retroesternal), aumento de la trama intersticial y peribroncovascular, y atelectasias segmentarias y subsegmentarias.

Los cuadros obstructivos del lactante o SBO son la causa más frecuente de consulta tanto a nivel primario como en los Servicios de Urgencia y puede presentarse en forma recurrente o recidivante, constituyendo una patología crónica que origina gran demanda asistencial y complicaciones o secuelas a largo plazo. El SBO es de difícil diagnóstico etiológico debido a la similitud de la forma de presentación y a la gran variedad de causas que pueden producirlo (alrededor de 20 causas). Las infecciones virales son el factor gatillante más común de los episodios obstructivos, también existen otros factores como: la contaminación intradomiciliaria, el tabaquismo familiar y el uso de brasero y las estufas de parafina, la contaminación ambiental (en las grandes ciudades ha jugado un rol agravante muy importante en los cuadros obstructivos del lactante). Existen marcadas diferencias anatómicas entre la vía aérea del lactante y del adulto, las que favorecen la elevada incidencia de síntomas y signos obstructivos en los niños pequeños: los lactantes poseen una vía aérea superior más corta y estrecha, un menor diámetro relativo del árbol bronquial (determina importantes diferencias en el lumen de la vía aérea y una mayor tendencia a colapsarse durante la espiración), un mayor índice de glándulas mucosas (responsables de la característica hipersecreción bronquial, hecho muy frecuente a esta edad). Todos estos factores son los responsables del mayor número de episodios obstructivos a esta edad.

Estudios recientes han demostrado que la gran mayoría de los niños que presentan sibilancias en el primer año de vida tienen un nivel de función pulmonar inferior que los niños no sibilantes. La teoría previa de que la función pulmonar disminuida era secuela de las infecciones virales ha sido modificada, los factores se corrigen con el crecimiento y desarrollo del niño, lo que explica el buen pronóstico a largo plazo en la gran mayoría de lactantes sibilantes.

Entre de las causas más comunes de SBO en el lactante se incluyen la bronquiolitis aguda de etiología viral VRS (+), la hiperreactividad bronquial secundaria, hipersecreción bronquial, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, aspiración de cuerpo extraño, asma bronquial del lactante, bronquiectasias, atelectasias, cardiopatías congénitas y otras múltiples causas menos frecuentes que es necesario determinar antes de iniciar un tratamiento.

El tratamiento depende del grado de gravedad, se usan los beta-agonistas inhalados, que siempre se deben administrar con aerocámara; lo habitual es que se indique salbutamol, 2 puff cada 4 a 6 horas mientras dure el episodio, y dos días más para evitar las recaídas. Si se trata de un SBO moderado, a lo anterior se agregan corticoides tópicos en forma permanente. Las alternativas y sus dosis diarias equivalentes son la beclometasona (500 microgramos), la budesonida (400) y la fluticasona (250). Los especialistas manejan los casos graves con todo el arsenal disponible. En ellos se usan beta-agonistas en forma permanente, de preferencia de acción prolongada, como el salmeterol, asociados o no con bromuro de ipratropio; además, corticoides inhalados en dosis mayores (beclometasona, 750 microgramos, budesonida, 600 a 800, o fluticasona, 500. Si se necesita más de 800 ug/día de beclometasona, es preferible cambiar a fluticasona o budesonida, en dosis equivalentes (Sanchez I., 2003).

Farmacoterapia del paciente:

- Hidrocortisona: es un corticoesteroide con efecto gluco y mineralocorticoide. Es utilizado en este paciente por su efecto antiinflamatorio sobre los bronquios, se utiliza en dosis de 250 mg c/8 hrs por via IV o por VO (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Bromuro de Ipratropio: Es un derivado amonio cuaternario de la atropina, usado como broncodilatador la que se produce más como un efecto local y limitado al lugar de

acción que como un efecto sistémico. Actúa por inhibición competitiva de los receptores colinérgicos del músculo liso bronquial. También puede inhibir la liberación de mediadores químicos potenciada por acetilcolina, mediante el bloqueo de los receptores colinérgicos de la superficie de los mastocitos. Las indicaciones son para broncospasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica y enfisema pulmonar, además es coadyuvante en el tratamiento del asma bronquial. Puede usarse simultáneamente con agonistas beta: teofilina, cromoglicato disódico. Por lo general, con dosis terapéuticas no aparecen efectos adversos debido a las bajas concentraciones sanguíneas (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

- Salbutamol y Fenoterol: son broncodilatadores de acción selectiva, ambos son agonistas selectivos β 2-adrenérgico. En dosis terapéuticas actúan en el nivel de los receptores β 2-adrenérgicos de la musculatura bronquial, con escasa acción en los receptores β 1-adrenérgicos de la musculatura cardíaca, la que es mas acentuada con el Salbutamol que con es Fenoterol. Están indicados en broncospasmo en asma bronquial de todos los tipos, bronquitis crónica y enfisema y síntomas del parto prematuro durante el tercer trimestre del embarazo no complicado por condiciones como placenta previa, hemorragia preparto o toxemia gravídica (Florez J., 1997; Mc Evoy,G., 1998).
- Amoxicilina: antibiótico betalactámico indicado para diferentes tipos de infecciones como: otitis, faringitis y sinusitis producidas por estreptococos, neumococos, estafilococos no productores de penicilinas y por *Haemophilus influenzae*. (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

- Paracetamol: se utiliza como analgésico y antipirético. Tiene escasos efectos periféricos relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa. En cuanto al mecanismo de acción se postula que el paracetamol tendría una mayor afinidad por las enzimas centrales en comparación con las periféricas y dado que en la inflamación hay exudación de plasma, los antiinflamatorios no esteroides ácidos (elevada unión a proteínas) exudarían junto con la albúmina y alcanzarían, así, altas concentraciones en el foco inflamatorio, las que no se obtendrían con el paracetamol por su escasa unión a la albúmina (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Diclofenaco: analgésico antiinflamatorio que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas; éstas desempeñan una acción importante respecto de la aparición de la inflamación, dolor y fiebre. Está indicado en tratamientos breves de las siguientes afecciones agudas: procesos inflamatorios postraumáticos, reumatismo extraarticular, infecciones dolorosas e inflamatorias de garganta, nariz, oído (ej.: faringoamigdalitis) procesos dolorosos o inflamatorios en ginecología, anexitis, dismenorrea primaria, estados dolorosos posoperatorios (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Prednisona: es un potente glucocorticoide sintético con escasa acción mineralocorticoide. Para una equivalencia oral en mg (5) posee una potencia antiinflamatoria de 4 y una retención sódica de 0,8. Pueden suprimir la transcripción del mRNA en algunas células (por ejemplo, linfocitos). Disminuye o previene las respuestas del tejido a los procesos inflamatorios, lo que reduce los síntomas de la inflamación sin tratar la causa subyacente. Inhibe la acumulación de células inflamatorias (macrófagos y leucocitos), en las zonas de inflamación. También inhibe la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas, y la síntesis y liberación de

diversos mediadores químicos de la inflamación. Las indicaciones son variadas y en este caso se utiliza por su capacidad antiinflamatoria en enfermedades respiratorias (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

Caso 4:

Paciente mujer de 72 años, procedente de la ciudad de Valdivia, número de ficha clínica 404639.

La paciente presenta antecedentes de hospitalización reciente por ITU, es examinada y se le diagnostica: alcoholismo, daño hepático crónico por el alcohol, diabetes mellitus tipo 2, ITU alta, encefalopatía hepática y micosis pedis. Se decide su hospitalización en el servicio de Medicina del HCRV.

Para tratar la ITU alta se le realiza un urocultivo y antibiograma y se indicó empíricamente Ceftriaxona 2 g/d y Cloxacilina 1 g c/6 hrs. Para tratar el daño hepático se le indica Lactulosa 15 ml c/8 hrs y dieta hipoproteica. Para tratar la diabetes se le administra Insulina cristalina 42 UI SC c/6 hrs. Para la micosis pedis se indica Clotrimazol en crema en los pliegues y entre los dedos c/12 hrs. Además se le administra Ranitidina 50 mg IV c/8 hrs para prevenir las úlceras por estrés.

En los siguientes días la paciente empeora en su estado general, con compromiso de conciencia, bradicardia y hemiparesia facio-braquial derecha por lo que se decide agregar Metamizol 100 mg al día y se suspende la Ceftriaxona y se cambia por Levofloxacin 250 mg/d. Este cambio en el tratamiento antibiotico es producto del resultado del urocultivoel cual mostró a *E. coli* multiresistente, solo sensible a Imipenem y dado al grado de compromiso y la edad de la paciente no es posible administrarlo.

El estado general de la paciente evoluciona en forma negativa con sepsis, hipotensión y oliguria por daño renal por lo que se le administra Dopamina en dosis de 2 ug/Kg/min y se mantiene en estado grave por alrededor de 15 días, luego de los cuales la paciente fallece.

Exámenes realizados y signos vitales:

Fecha	15/6	17/6	22/6	24/6	30/6
Hcto.	32,7	33,8	33,4	-	-
Hb.	10	11,1	11,1	-	-
Plaq.	140.000	116.000	132.000	-	-
Glicemia	120	179	-	110	-
Uremia	72	58	-	66	64
Creatinina	2,05	1,95	-	2,69	2,6
PCR	-	12,7	4,8	-	-
Bili / total	0,6	-	-	-	-
Bili/ dir	0,29	-	-	-	-
T°	39,2	39,4	36	36	38,7
PA	80/60	90/60	120/50	110/60	90/60
FR	22	22	20	21	18
FC	86	120	10	60	82

El alcoholismo se ha definido como consumo de aquella cantidad de alcohol que pueda comportar un riesgo para la salud. Las evidencias epidemiológicas sitúan el límite de riesgo en cifras equivalentes a 30-40 g/día para los varones y en 20-30 g/día para las mujeres. El consumo crónico de alcohol produce muchos efectos nocivos sobre el organismo, entre ellos el más importante es el daño hepático, que es producido por una acumulación grasa en este órgano, que a largo plazo puede desembocar en una cirrosis hepática.

La cirrosis hepática es el resultado de una cicatrización del hígado (fibrosis, regeneración nodular) y disfunción hepática. Esto con frecuencia ocasiona muchas complicaciones, entre las que se pueden mencionar: ascitis, coagulopatía, hipertensión portal, así como confusión o cambio

en el nivel de conciencia (encefalopatía hepática). La cirrosis es ocasionada por la enfermedad hepática crónica. El abuso de alcohol prolongado y la infección por hepatitis C son algunas de las causas comunes, otras causas de cirrosis pueden ser: hepatitis B, medicamentos, inflamación autoinmune del hígado, trastornos en el sistema de drenaje del hígado (el sistema biliar) y trastornos metabólicos de hierro y cobre (hemocromatosis y enfermedad de Wilson). Algunos síntomas son ascitis, edema de las piernas, vómito con sangre, confusión, ictericia, debilidad, pérdida de peso, hemorroides sangrantes. Los síntomas pueden desarrollarse gradualmente y también es posible que no se presenten.

El examen físico puede revelar hepato o esplenomegalia, abdomen distendido, ictericia, vasos sanguíneos rojos en la piel en forma de araña, tejido mamario excesivo, testículos pequeños en el hombre, palmas enrojecidas, dedos contraídos o venas de la pared abdominal dilatadas.

El tratamiento está orientado hacia el manejo de las complicaciones de la cirrosis y a prevenir un daño hepático posterior. Se suspende el consumo de alcohol y medicamentos causales. Se tratan las várices sangrantes por medio de una endoscopia digestiva alta por medio de la cual se colocan bandas elásticas o se hace esclerosis de las mismas. La ascitis (exceso de líquido abdominal) se maneja con diuréticos, restricción de sal y agua, eliminación de líquidos (paracentesis). La coagulopatía se puede tratar con vitamina K. Si la cirrosis progresa y vuelve potencialmente mortal, se debe considerar la posibilidad de realizar un trasplante de hígado.

La encefalopatía hepática es un síndrome de alteración mental que aparece en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica. En algunos casos raros puede ocurrir en ausencia de daño hepático (síndromes hiperamoniémicos), se presenta en casos de necrosis hepática masiva asociada con infecciones virales, fármacos, tóxicos, o con esteatosis micronodular que suele

presentarse con medicamentos, como las tetraciclinas, puede manifestarse de las siguientes formas: cambios de carácter, alteración del ciclo sueño-vigilia, excesiva somnolencia durante el día, pérdida de memoria, confusión, sopor, coma.

El objetivo principal del tratamiento es reducir los sustratos nitrogenados en el tubo digestivo y eliminar las causas precipitantes. Se suspende la administración de analgésicos opiáceos, sedantes y fármacos que contengan amonio o compuestos amínicos (cloruro de amonio), se previene el catabolismo de proteínas musculares administrando una cantidad adecuada de calorías (1.800 a 2.400) al día, en forma de glucosa o carbohidratos, las proteínas de la dieta se reducen inicialmente a cero. Si aparece mejoría clínica al cabo de los días se administran 20 - 40 g/día de proteína, con incrementos de 10-20 g cada 3 días si son bien tolerados limpieza intestinal. Se realiza principalmente en pacientes con hemorragia gastrointestinal mediante enemas o catárticos (50 g de sorbitol en 200 ml de agua), administración de neomicina. (1 g cada 6 horas). Se prescribe por vía oral ya que tiene escasa absorción, reduce la flora intestinal productora de ureasa. La alcalosis hipopotasémica se trata con infusión de KCL. Se puede administrar albúmina sérica humana en dosis de 25-50 g por vía intravenosa. Por regla general, la hiponatremia es de dilución y se trata mejor restringiendo la ingesta de agua. Los disacáridos no absorbibles como la lactulosa son de utilidad ya que las bacterias colónicas la desdoblan para formar ácido acético y anhídrido carbónico. Estos ácidos rabajan el pH del contenido colónico hasta alrededor de 5.5, la cual previene la absorción del amoniaco al convertirlo en ion amonio. La lactulosa es también laxante, lo que ayuda a evacuar el colon. La dosis usual del fármaco es de 60 a 120 ml diarios, en dosis fraccionadas. Igualmente se puede administrar en forma de enema (300 ml de lactulosa con 700 ml de agua). Se debe evitar la diarrea intensa, ya que las pérdidas excesivas de líquido pueden dar lugar a hipernatremia,

hipovelemia y azotemia, todas las cuales pueden exacerbar la encefalopatía (Rojas, E., 2004; Podolsky, D 1998)

La infección de las vías urinarias (ITU) existe cuando se encuentran gérmenes patógenos en la orina. Los síntomas que suelen acompañar a la infección de orina son: disuria, poliaquiuria, tenesmo, dolor suprapúbico, síntomas que en su conjunto se denominan síndrome miccional; además puede haber hematuria o fiebre y dolor en flanco, si se trata de una infección alta. Las infecciones de orina también pueden ser asintomáticas. Desde el punto de vista microbiológico, el crecimiento de 10⁵ ufc/ ml en una muestra de orina adecuadamente recogida, puede significar infección.

Muchos microorganismos distintos pueden infectar las vías urinarias, pero los agentes habituales son los bacilos gramnegativos. Los más frecuentes son *Escherichia coli* que origina el 80% de la infecciones agudas en personas sin riesgo, *Proteus* y *Klebsiella* los aislados con mas frecuencia en personas con litiasis, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomona*.

El tratamiento se realiza en base al urocultivo y antibiograma. Para plantear un esquema antibiótico específico, se debe considerar algunas situaciones clínicas y bacteriológicas, que van a tener implicancia en la evaluación pre y post tratamiento, así como también en el tipo y duración de la terapia antimicrobiana.

1.- Determinar si se trata de una I.T.U. no complicada o complicada. Se considera I.T.U. complicada, aquélla en que existen factores que aumentan el riesgo de desarrollar una I.T.U. o de hacerla persistente. Entre estos factores destaca fundamentalmente las alteraciones anatómicas o funcionales de la vía urinaria, caracterización o instrumentación reciente del tracto urinario, Diabetes Mellitus, embarazo, inmunosupresión.

2.- Determinar el nivel de compromiso del aparato urinario, es decir, si estamos frente a una bacteriuria asintomática, una I.T.U. baja o una pielonefritis.

3.- Establecer si se trata de un episodio único o aislado o si estamos frente a un paciente con infecciones recurrentes.

4.- Tipo de pacientes especialmente en relación a edad y sexo (Zulaica, C., 2005)

La Diabetes Mellitus es un síndrome en el que el sujeto puede presentar: alteración en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, deficiencia relativa o absoluta en la secreción de insulina, resistencia en grado variable a la insulina. Estas alteraciones se evidencian como una hiperglicemia constante.

Existen numerosas clasificaciones, siendo la más aceptada la que la divide en dos tipos principales sin considerar la edad de inicio: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2); en este último se incluye a más de 90% de todos los diabéticos. Los factores de riesgo que se asocian con DM 2 son: sobrepeso, obesidad, control de las enfermedades concomitantes (hipertensión arterial), trastornos del metabolismo del colesterol y triglicéridos, sedentarismo, estrés emocional, tabaquismo y alcoholismo.

La etiología de la DM 2 es desconocida y se postula que se heredaría en forma autosómica.

La frecuencia, gravedad y progresión de las complicaciones agudas y crónicas están relacionadas con el grado de hiperglicemia, los trastornos metabólicos asociados, la duración de la enfermedad, la exposición a otros factores de riesgo y el ambiente genético. De ellas, lo más relevante es que se incrementa el riesgo de desarrollar cataratas, retinopatía, glaucoma y es la principal causa de ceguera adquirida en los adultos de 20 a 74 años de edad, se incrementa 17

veces el riesgo de desarrollar daño renal, que se manifiesta por nefropatía (microalbuminuria) e insuficiencia renal crónica, se incrementa dos veces el riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral e hipertensión arterial, se incrementa la probabilidad de insuficiencia vascular periférica, que a su vez condiciona pie diabético, el cual causa más de la mitad de todas las amputaciones que se realizan, se incrementa el riesgo de neuropatía autonómica en los sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario, en piel y mucosas favorece infecciones oportunistas piógenas y micóticas crónicas.

El objetivo del manejo de la DM 2 es lograr el control bioquímico, prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares y con ello favorecer una mejor calidad de vida. El inicio del tratamiento lo constituye la educación al paciente, donde el farmacéutico cumple un rol muy importante. La dieta es el pilar fundamental sobre el que descansa el tratamiento, se desea obtener un mejor control metabólico, minimizar las fluctuaciones de la glucemia tanto en ayuno como durante el periodo posprandial, mediante un balance adecuado de carbohidratos, proteínas y grasas. Esto influye favorablemente sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la limitación de la progresión de las complicaciones, y consecuentemente en el incremento de los años de vida saludable. El ejercicio físico es un recurso auxiliar importante en la atención del diabético.

El tratamiento farmacológico se debe considerar cuando no se puede lograr niveles plasmáticos de glucosa cercanos a las cifras normales con la terapia nutricional y el ejercicio físico. En la actualidad se emplean varios tipos de hipoglucemiantes orales: sulfonilureas, biguanidas, glinidas (Repaglinida, Nateglinida), glitazonas (Pioglitazona, Rosiglitazona) y los inhibidores de la α -glucosidasa (Acarbosa). Entre estos los más utilizados son las sulfonilureas y las biguanidas.

Las sulfonilureas son eficaces en pacientes con DM 2 en los que tienen secreción endógena de insulina, no son alérgicos a las sulfas, no tienen daño hepático o renal severo, no están embarazadas ni amamantando, ni tienen descompensación que amerite hospitalización. El beneficio que aportan las sulfonilureas es estimular las células beta del páncreas. Las nuevas sulfonilureas del tipo de la glimepirida tienen acción en receptores específicos de sulfonilureas y condicionan una respuesta más fisiológica en la producción de insulina. La persistencia de niveles de glucemia adecuados a pesar de un incremento en los niveles de insulina sugiere algunas acciones extrapancreáticas de esta familia de fármacos. Cuando falla una sulfonilurea se puede intentar la combinación de éstas con biguanidas, ya que sus efectos son sumatorios, iniciando con la dosis media de ambos hipoglucemiantes.

Las biguanidas más que verdaderos hipoglucemiantes son medicamentos cuyo mecanismo de acción es disminuir la producción hepática de glucosa, aumentar la captación de glucosa por los tejidos, favorecer el transporte intracelular de glucosa, mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir el apetito, se utilizan en primera instancia en pacientes obesos y en asociación con las sulfonilureas cuando éstas fallan. El tratamiento se inicia con dosis mínimas, de 500 mg de metformina antes de cada comida. Cuando se utilizan las formas de acción prolongada se prescriben cada 12 horas. Los efectos secundarios se presentan en un grupo reducido de pacientes y predominan las manifestaciones del tubo digestivo con dolor epigástrico, sabor metálico, náuseas, anorexia, acidosis láctica y diarrea.

En los pacientes con DM 2 que presentan falla primaria o secundaria con los hipoglucemiantes orales es posible añadir una pequeña dosis de insulina intermedia y cuando este procedimiento no resulte adecuado, se suspenderán los hipoglucemiantes orales para continuar el control exclusivamente con insulina. Algunos diabéticos obesos presentan resistencia a la

insulina, por lo que en ocasiones requieren dosis mayores. El esquema de su aplicación y sus modificaciones posteriores pueden ser similares a las que se siguen en los pacientes con DM 1. Uno de los principales problemas del tratamiento con insulina exógena es no poder reproducir el patrón de secreción de la hormona fisiológica. En la selección de la insulina apropiada para cada paciente debe tomarse en cuenta el tipo de diabetes, los hábitos del paciente, la dieta, la dosis y el tipo de insulina que se va a administrar (American Diabetes Associations, 2005)

Farmacoterapia del paciente:

- Lactulosa: disminuye las concentraciones sanguíneas de amoníaco como resultado de su degradación bacteriana en el colon (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Insulina cristalina: es un factor hormonal que controla el almacenamiento y metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas. Esta actividad se produce fundamentalmente en el hígado, músculo y tejidos adiposos después de la unión de las moléculas de insulina con los receptores de las membranas plasmáticas celulares. Esta indicada en el tratamiento de la Diabetes Mellitus dependiente de insulina o como suplemento de la producción fisiológica de insulina endógena en pacientes con Diabetes Mellitus no dependiente de insulina. Es de acción rápida y corta y la utilizada en esta paciente es de origen humano, obtenida por ingeniería genética (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Clotrimazol: es un derivado imidazólico con actividad sobre una amplia variedad de micosis dérmicas superficiales y vaginales. Su espectro incluye: dermatófitos (, levaduras (*Candida*) y otros hongos como *Malassezia furfur* (pitiriasis versicolor). Tiene como característica distintiva el hecho de no fomentar el desarrollo de

resistencias. Esta indicado en micosis cutáneas superficiales producidas por gérmenes sensibles a la droga, tales como tiña del cuero cabelludo, tiña corporis, tiña de las uñas y candidiasis (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

- Ranitidina: antagoniza la acción de la histamina por bloqueo competitivo y selectivo de los receptores H₂. La duración de la acción basal y estimulada es de hasta 4 horas y nocturna hasta 12 horas. Esta indicada en ulcera duodenal, ulcera gástrica, síndrome de Zollinger-Ellison, tratamiento de hemorragias esofágicas y gástricas con hipersecreción y profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con úlcera sangrante, esofagitis péptica, en el preoperatorio de pacientes con riesgo de aspiración ácida (síndrome de Mendelson) (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Metamizol: analgésico antipirético que ejerce su acción por inhibición de las ciclooxigenasas, lo que impide la producción de prostaglandinas que son mediadoras del dolor y el alza de temperatura corporal. Al ser un derivado pirazolónico, las reacciones más comunes son las de hipersensibilidad, que pueden llegar a producir trastornos hemáticos por mecanismos inmunes, siendo de mayor significación la agranulocitosis. Otra reacción esencial de hipersensibilidad es el shock, manifestándose con prurito, sudor frío, obnubilación, náuseas, decoloración de la piel y disnea. Además, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad cutánea, en las mucosas oculares y en la región nasofaríngea (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).
- Levofloxacino: es un antibiótico bactericida de amplio espectro de la familia de las quinolonas. El mecanismo de acción involucra la unión de esta droga con la girasa del ácido desoxirribonucleico (DNA), enzima responsable de la replicación, transcripción, reparación y recombinación del DNA. El Levofloxacino se absorbe por vía

gastrointestinal en forma rápida y casi completa, la ingesta de alimentos no interfiere en la absorción. Está indicado en infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluidas sinusitis, exacerbación aguda de la bronquitis crónica y neumonía. Infecciones de la piel y tejidos blandos (impétigo, abscesos, furunculosis, celulitis y erisipelas, infecciones del tracto urinario (pielonefritis aguda), osteomielitis, Artritis séptica (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

- Dopamina: Catecolamina endógena precursora inmediata de la noradrenalina. La dopamina estimula los receptores adrenérgicos del sistema nervioso simpático. Actúa sobre los receptores dopaminérgicos en los lechos vasculares renales, mesentéricos, coronarios e intracerebrales y produce vasodilatación. Los efectos son dependientes de la dosis. Con bajas dosis (0,5ug a 2ug/kg/minuto) actúa sobre los receptores dopaminérgicos (vasodilatación mesentérica y renal). La vasodilatación renal aumenta la tasa de filtración glomerular, de la excreción de sodio y del volumen de orina. Con dosis bajas a moderadas (2ug a 10ug/kg/minuto) también ejerce un efecto inotrópico positivo en el miocardio, debido a la acción directa sobre los receptores β 1, y una acción indirecta mediante la liberación de noradrenalina de los lugares de almacenamiento. Esto produce un aumento de la contracción del miocardio y del volumen de eyección. Pueden aumentar la presión sistólica y la presión del pulso. Con dosis más elevadas (10ug/kg por minuto o superiores) estimula los receptores alfaadrenérgicos, con aumento de la resistencia periférica y vasconstricción renal. La presión sistólica y la presión diastólica aumentan como resultado del incremento del gasto cardíaco y de la resistencia periférica. No atraviesa la barrera hematoencefálica y no se sabe si atraviesa la placenta. Alrededor de 25% de la dosis se metaboliza a

noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Su vida media en plasma es de unos 2 minutos y la acción dura menos de 10 minutos. Se elimina por vía renal; cerca de 80% de la dosis se excreta en la orina a las 24 horas. Indicado en hipotensión aguda, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

A través de la experiencia que significó la estadía en el Hospital Clínico Regional Valdivia, el alumno interno adquirió conocimientos y destrezas aplicables en los distintos campos en que se desenvuelve el farmacéutico asistencial.

El paso por el Servicio de Farmacia permitió una interiorización de la labor del Químico Farmacéutico en este servicio y de todas las tareas que ahí se realizan. Esto permitió reconocer que el profesional es irremplazable para asegurar una farmacoterapia eficaz y segura.

El paso por los servicios clínicos dió una visión más amplia de los aspectos más importantes de la Farmacia Clínica, así como la aplicación práctica de la farmacoterapia, de esta manera se logró profundizar en los casos clínicos conocidos.

El internado hospitalario brinda la posibilidad de integrar al interno de Química y Farmacia al equipo de salud, fomentando el conocimiento de la labor farmacéutica por parte de los otros profesionales involucrados en el cuidado de los pacientes.

Con el advenimiento de la reforma de Salud y la creciente demanda de atención sanitaria cada vez mas especializada, existe la necesidad de un profesional con conocimiento sobre todos los medicamentos, el cual sirva de referencia para todo lo relacionado con éstos. A su vez esta misma situación genera la necesidad de servicios farmacéuticos mas especializados los que serían brindados por profesionales con una mayor formación en cada área.

BIBLIOGRAFIA

1. Aburto J., Aguilera J. Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales. *Nutrición Hospitalaria*, 1-23.
2. American Diabetes Association.(2005) Clinical Practice Recommendation. *Diabetes Care* 2005; 28 (suppl 1): S1-S79
3. Arias I., Paradela A., Concheiro A., Martinez R. (1999) Farmacotecnia: Formas Farmacéuticas no estériles. En S.E.F.H. *Farmacia Hospitalaria XLIV*. 465 – 466.
4. Barbaricca M., Menéndez A. (1997). “Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citostáticos”. Serie Medicamentos Esenciales Y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud OPS/OMS.
5. Bonal J. (1992). Management en Farmacia Hospitalaria. En Bonal J., Dominguez-Gil A. *Farmacia Hospitalaria*. 2º Ed. Editorial Médica Internacional. Madrid: 30-38.
6. Brugere S., Corrales R. (1997). Fármacos de Uso en Pediatría. En: Meneghello. *Pediatría*. 5º Ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires: 178-233.
7. Carey C (1999). *Manual Washington de Terapéutica Médica*. 10º Ed. Masson, Barcelona.
8. Comité de Farmacia (2001). Normas Uso de Antibióticos Hospital Clínico Regional Valdivia. 3º Ed.
9. D’Alessio R., Bust U., Girón N. (1997). “Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Información de Medicamentos”. Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.

10. Domeq C. (1993). Educación Sanitaria del Paciente. En Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas Universidad de Chile. Fundamentos de Farmacia Clínica: 27-36. PIADE, Santiago.
11. Farreras-Rozman (13° Ed.). Medicina Interna. Edición en CD-ROM.
12. Fica C. (2003). Celulitis y Erisipela: Manejo en Atención Primaria. *Rev. chil. infectol.*; 20, 104-110.
13. García Iñesta A. (1998). Estudio de Utilización de Medicamentos en España y Análisis de la Situación Farmacoterapéutica. En: Instituto Nacional de la Salud. Estudios de Utilización de Medicamentos: 17-48. Madrid.
14. García Molina G., Alberota C. (1984). Información sobre Medicamentos. *Revista A.E.F.H.* VIII, 1.
15. Girón N., Rodríguez M. (1997). “Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Selección y Formulación de Medicamentos”. Serie Medicamentos Esenciales Y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud OPS/OMS.
16. Goodman & Gilman (1996). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9° Ed. Mc Graw-Hill Interamericana.
17. Grupo de Trabajo Nacional “Aspectos Farmacéuticos de la Nutrición” (1997). Consenso Español Sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales. *Nutrición Hospitalaria*; XII, 15-19.
18. Herreros de Tejada A. (1997). “Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Formulaciones Magistrales”. Serie Medicamentos Esenciales Y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud OPS/OMS.

19. Mc Evoy G. (ed) (1998). *Drugs Informations*. 40° Ed. American Hospital Formulary Service, Bathesda.
20. Martinez E., (2004). Sinusitis aguda. Guías Clínicas 2004; www.Fisterra.com
21. Menéndez A. (1997). “Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Preparación de Mezclas de Uso Intravenoso” Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud OPS/OMS.
22. Ministerio de Salud. Chile (1999). Guía: Organización, Desarrollo y Evaluación de Sistemas Unidos S.N.S.S.
23. Ministerio de Salud. Chile (1999). Guía: Organización y Funcionamiento de la Atención Farmacéutica en Hospitales del S.N.S.S.
24. Ministerio de Salud. Chile (1998). Norma General Técnica N° 25 para la Manipulación de Medicamentos Antineoplásicos en las Farmacias de Hospitales.
25. Muñoz G. (2000). Farmacia Asistencial. *Pharmakon*. Julio, 2000.
26. OPS/OMS. (1993). “El Papel del Farmacéutico en el Sistema de Atención de Salud”. Informe de la Reunión de la OMS, Tokio, Japón, 1993.
27. Pharmaceutical Press (ed) (1999). Corticosteroids. En: Martindale. *The Complete Drug Reference*. 32° Ed. 1010-1051.
28. Pinilla E. (1993). Farmacovigilancia. Objetivos y Métodos. En: Facultad de Ciencias Químicas Farmacéuticas Universidad de Chile. *Fundamentos de Farmacia Clínica*: 309-317. PIADE. Santiago.
29. Podolsky D., Isselbacher K. (1998). Cirrosis y Enfermedad Hepática Alcohólica. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 14° Ed: 1936-1943. Mc Graw-Hill. Interamericana. Madrid.

30. Poveda J., Font I. (1999). Normalización y Mejora de la Calidad en Nutrición Parenteral. En: Jimenez-Torres. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 4° Ed: 502-542. Valencia.
31. Puigventós F., Rosado M. Y Serra J (1992). Educación Sanitaria. En: onal J., Dominguez-gil A. Farmacia Hospitalaria. 2° Ed. Editorial Médica Internacional. Madrid: 560-589.
32. República de Chile. Ministerio de Salud. División Programas de Salud. Chile, 1997. Reglamento de Estupefacientes. Reglamento de Productos Psicotrópicos y Reglamentación Compementaria.
33. Ruiz I. (1993). Farmacia Clínica, sus Objetivos y Perspectivas de desarrollo. En: Facultad de Ciencias Químicas Farmacéuticas Universidad de Chile. Fundamentos de Farmacia Clínica:3-11. PIADE, Santiago.
34. Sanchez I. (2003). Sibilancias Recurrentes en Lactantes. *Manual de Pediatría*. N° 20: 20-23. Santiago. Chile.
35. Servicio de Salud Valdivia (2004) <http://www.saludvald.cl/comunas/valdivia>.
36. Zulaica, C., Molina, F.,Diez, M. (2002) Infección de vías urinarias en el adulto. Guías Clínicas 2002; 2 (34)

ANEXO

C.I.M. CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Servicio de Farmacia
Hospital Regional Valdivia

Escuela Química y Farmacia
Universidad Austral de Chile

FORMULARIO DE CONSULTAS

Datos del Consultante :

Nombre.....
Dirección.....
Fono/Fax.....
Institución.....Servicio.....

N° de consulta

Hora.....

Fecha.....

Consultante:

- Médico Q.F. Estudiante Otro
 Enfermera Matrona Paciente

Recepción :

Recibida por.....

Vía de recepción de la pregunta:

- Teléfono FAX E- mail Personal

Urgencia:

- SI NO

Pregunta Inicial :

Información General :

Pregunta Final :

Clasificación : (Marque sólo una categoría)

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Identificación / disponibilidad | <input type="checkbox"/> Interacciones | <input type="checkbox"/> Preparaciones Farmacéuticas |
| <input type="checkbox"/> Uso terapéutico | <input type="checkbox"/> R.A.M. | <input type="checkbox"/> Precauciones/Contraindicaciones |
| <input type="checkbox"/> Información gral. de 1 fármaco | <input type="checkbox"/> Farmacocinética | <input type="checkbox"/> Uso embarazo y lactancia |
| <input type="checkbox"/> Compatibilidad/Estabilidad | <input type="checkbox"/> Costo | <input type="checkbox"/> Intoxicaciones |
| <input type="checkbox"/> Administración IV | <input type="checkbox"/> Dosis | <input type="checkbox"/> Otros |

FIGURA 2



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
CENTRO NACIONAL DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Y
FARMACOVIGILANCIA (CENIMEF FAX 2398760)



NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)					
(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE, DEL PACIENTE E INSTITUCIÓN SON CONFIDENCIALES)					
NOMBRE DEL PACIENTE	N° DE FICHA	EDAD	SEXO	PESO	TALLA
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FECHA DE INICIO RAM <input type="text"/>					
DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluidos datos de Laboratorios):					
<input type="text"/>					
FARMACO (S) SOSPECHOSO (S)	DOSIS DIARIA Y VIA DE ADMINISTRACIÓN	INICIO	FECHA TERMINO	RAZON DE USO	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
FÁRMACOS CONCOMITANTES					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
TRATAMIENTO (DE LA REACCIÓN ADVERSA)					
RESULTADO:					
RECUPERADO	<input type="checkbox"/>	DESCONOCIDO	<input type="checkbox"/>	FATAL	<input type="checkbox"/>
NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/>	EN EVOLUCION	<input type="checkbox"/>	FECHA MUERTE	<input type="text"/>
SECUELAS: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
DESCRIBIR: <input type="text"/>					
COMENTARIOS (E.): ANTECEDENTES CLINICOSA RELEVANTES, ALERGIAS, EXPOSICIÓN PREVIA A ESTE FÁRMACO Y EVOLUCIÓN)					
<input type="text"/>					
INFORMADO POR:					
<input type="checkbox"/> MÉDICO	<input type="checkbox"/> QUÍMICO FARMACÉUTICO	<input type="checkbox"/> ENFERMERA	<input type="checkbox"/> OTRO PROF.		
NOMBRE: <input type="text"/>					
DIRECCIÓN: <input type="text"/>				TELÉFONO: <input type="text"/>	
ESTABLECIMIENTO: <input type="text"/>			FAX: <input type="text"/>		
FECHA: <input type="text"/>		FIRMA: _____			

FIGURA 3

NUTRICION PARENTERAL CENTRAL								
NOMBRE: NP ADULTO								
FECHA:								
SERVICIO:								
	Ml Rp	MOsm/lt	Gr N/lt	Kcal/ml	Kcal Rp	Cl	Na	Acetato
AA 8,5%								
AA 10%								
Glucosa 5%								
Glucosa 10%								
Glucosa 20%								
Glucosa 30%								
Glucosa 50%								
Lípidos 10%								
Lípidos 20%								
Ca Gluc 10% 10 ml (1g/10ml)								
Mg Sulf 25% 5 ml(1,25g/5ml)								
K Fosf 15% 10 ml (1,5 g/10ml)								
KCl 10% 10 ml (1g/10ml)								
K Aceta 30% 10 ml (3g/10ml)								
NaCl 10% 20ml (2g/20ml)								
Na Acet 30% 10 ml (3g/10ml)								
Norovit 5 ml (1FA/5ml)								
Oligoelem 2 ml (1AM/2ml)								
Heparina (5.000 UI/1ml)								
Ranitidina (50mg/2ml)								
Zn sulfato AM 10 ml								
Albumina FA 20% 50 ml								
Aminofilina 250 mg/10 ml								
Voumen Total (ml)								
Kcal totales								
Kcal glucosa								
Kcal lípidos								
Kcal AA								
Gr. Nitrogeno								
Rel Kcal NP/gr N								
Osmolaridad								
SODIO mmoles								
POTASIO mmoles								
MAGNESIO mmoles								
CALCIO mmoles								
ACETATO mmoles								
FOSFATO mmoles								
CLORURO mmoles								
Ritmo infusión (ml/hr)								
mmoles Ca/lt								
mmoles PO4/lt								
% final de AA								
NOTA: LIMITE DE CA Y FOSFATO 15 MMOLES POR LITRO DE CADA UNO								

FIGURA 4

PACIENTE: _____	
HOSPITAL: _____	
SERVICIO : _____	SALA / CAMA : _____
MEDICO : _____	FECHA ELAB : _____
N° RP. : _____	FECHA VENC.: _____
VOL. TOTAL : _____ CC.	
NUTRICIÓN PARENTERAL	
S.Glucosado.....%.....c.c.	Oligoelementos.....Amp.
Aminoácidos.....%.....c.c.	Set Vitaminas..... c.c.
Lípidos.....%.....c.c.	Vitamina C.....m.g.
Sodio cloruro 10% Amp. 20mlg.	Tiamina.....Ul.
Potasio cloruro 10% Amp. 10mlg.	Insulina CristalinaUl.
Magnesio sulfato 25% Amp. 10 mlAmp.	HeparinaUl.
Fosfato monopotásico 15 % Amp. 10mlAmp.
Calcio gluconato 10% Amp. 10 ml.....Amp
Zinc sulfato 0,88%Amp. 10ml.....Amp.
VELOCIDAD DE INFUSIÓN ITRAVENOSA:.....ML/HR	
HORA PREPARACIÓN.....	
Preparado por.....	
"MANTENER REFRIGERADO Y PROTEGER DE LA LUZ"	

FIGURA 5

FICHA ELABORACIÓN Y CONTROL

FORMULAS OFICINALES

Nombre: POVIDONA YODADA 2% (SIN LAVADOR QUIRÚRGICO).

Envase: Frasco de vidrio ámbar.

Código:210-7990.

Cantidad Producida: 100ml.

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; width: 60%;">COMPOSICION</th> <th style="text-align: left;">CANTIDAD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Para preparar</td> <td>1Lt. 5Lts.</td> </tr> <tr> <td>- Povidona yodada 10%</td> <td>200ml. 1.000 ml</td> </tr> <tr> <td>- Agua destilada</td> <td>800 ml. 4.000 ml.</td> </tr> </tbody> </table>	COMPOSICION	CANTIDAD	Para preparar	1Lt. 5Lts.	- Povidona yodada 10%	200ml. 1.000 ml	- Agua destilada	800 ml. 4.000 ml.	<p>APARATOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Probetas de 500 ml ó 1 Lt. - Bagueta. - Envase de vidrio ámbar.
COMPOSICION	CANTIDAD								
Para preparar	1Lt. 5Lts.								
- Povidona yodada 10%	200ml. 1.000 ml								
- Agua destilada	800 ml. 4.000 ml.								
<p>TECNICA DE ELABORACIÓN</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Medir en una probeta graduada la totalidad del agua destilada a ocupar. 2.- Adicionar el agua a un envase de vidrio ámbar de 5Lts. 3.- Medir en una probeta graduada la cantidad total de povidona yodada y adiccionarla al envase anterior. 4.- agitar enérgicamente con bagueta de vidrio. 5.- Rotular. 	<p>Envasado, Etiqueta, Caducidad</p> <p>Envasado: Frasco de vidrio ámbar de 5Lts.</p> <p>Etiquetado:</p> <p style="text-align: center;">Povidona Yodada 2% S/L (.....ml)</p> <p>Elab: Lote: Vence:</p> <p style="text-align: center;">USO EXTERNO</p> <p style="text-align: center;">Matener a T° Ambiente</p> <p style="text-align: center;">VENENO</p> <div style="text-align: right;">  </div>								
<p>OBSERVACIONES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usar guantes. - Una vez preparada usar inmediatamente y desechar el excedente. 	<p>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</p> <p>Remington´s Pharmaceutical Sciences 16th edition. pág. 1107.</p>								

FIGURA 6

FLUJOGRAMA DEL SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS EN DOSIS DIARIAS

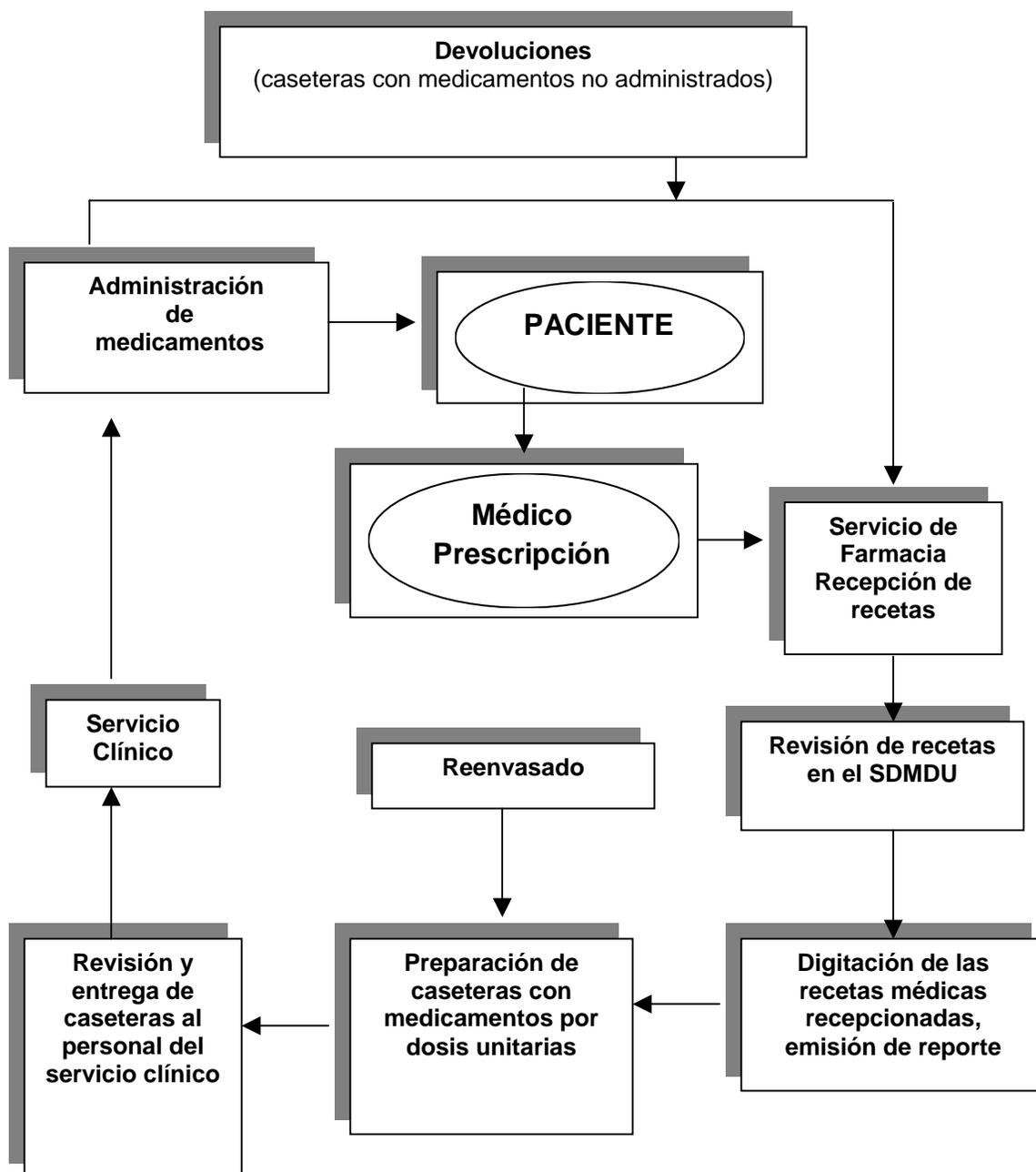


FIGURA 7

DESPACHO A PACIENTES HOSPITALIZADOS (POR RECETA INDIVIDUAL)

Leer Despachar Anular Receta Imprimir Cancelar

Bodega R1 BODEGA REGIONAL Copiar última Receta del Paciente

Identificación de la Receta
 RECETA [] - [] ESTUPEFACIENTE O SICOTRÓPICO ? **No** ▾

Descripción de la Receta

Fecha Receta Fecha Despacho N° D.T. Ficha R.u.t. Paciente Nombre del Paciente
 [] [] [] [] [] []

Prev. Servicio Nombre del Servicio Prof. Nombre del Profesional
 [] [] [] [] []

Diagnóstico Descripción del Diagnóstico Cama Fecha Hosp. Alta ? PNDA ? Impres. ?
 [] [] [] [] **No** ▾ **No** ▾ **No** ▾

Artículo	Nombre del Artículo	PRESCRIPCIÓN	Día:	Cantidad	Cantidad a Ca				
		Cantida	Un/V/Dí	Trat	Un	Solicitada	Un	Despacha	De

Inicio Arbol de Recursos - ... **DESPACHO A P...** POFARM11 09:49 AM

FIGURA 8

SERVICIO DE SALUD VALDIVIA
HOSPITAL CLINICO REGIONAL
BUERAS 1003

PERFIL FARMACOLOGICO DE UN PACIENTE

Periodo: 19-05-2004 a 25-05-2004

Paciente:
Servicio:
Diagnostico:

Ficha:
Cama:
Edad:

					Dia		1	2	3	4	5	6	7
Articulo	Can	V/D	Dosis	UD	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ranitidina	1	2	150	CM	2	2	2	2	2	2	2	2	2

FIGURA 9

LOS MEDICAMENTOS.

Los medicamentos son sustancias que se utilizan con el fin de curar enfermedades, aliviar síntomas o prevenir que éstas ocurran.

Si se utilizan de mala forma pueden causar daño a las personas. Por lo que le recomendamos lo siguiente:

- No se automedique.
- No recomendar medicamentos que usted utiliza.
- No utilizar medicamentos recomendados por otras personas que no sean su médico o farmacéutico.

- Utilizar los medicamentos solo por el tiempo indicado.

¿Dónde guardar los medicamentos?

Los medicamentos se deterioran si se guardan en lugares con exceso de calor o humedad, lo que podría causar algún daño a la persona que lo utiliza.

- No guardar los medicamentos en el baño.



- Asegúrese de guardar los medicamentos fuera del alcance de los niños, en altura o bajo llave.

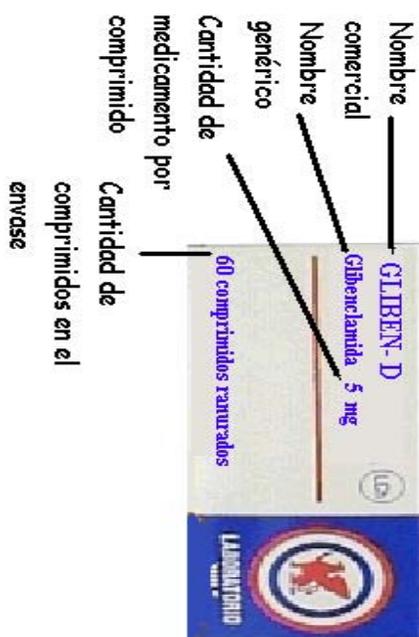


- En general, los medicamentos se guardan en lugares secos y frescos.
- Los medicamentos en cuyo envase se indique que deben ser refrigerados, deben guardarse en la puerta del refrigerador.

FIGURA 10

Recomendaciones a seguir antes de tomar un medicamento.

Fíjese en que el medicamento que va a tomar sea el correcto y la cantidad que corresponde.



Tome sus medicamentos a la hora indicada por su médico y en la forma que se le aconseja, por ejemplo, antes o después de comidas, en la mañana o en la noche.

Verifique la fecha de vencimiento de sus medicamentos.

Los medicamentos para los ojos como colirios, deben eliminarse una vez terminado el tratamiento.

**NO CORRA
RIESGOS. SI
TIENE DUDAS
CONSULTE A SU
MEDICO O
FARMACÉUTICO**

USO CORRECTO DE MIS MEDICAMENTOS



**HOSPITAL REGIONAL
VALDIVIA**

SERVICIO DE FARMACIA

PAMELA ESPREL, JAVIER MIRANDA

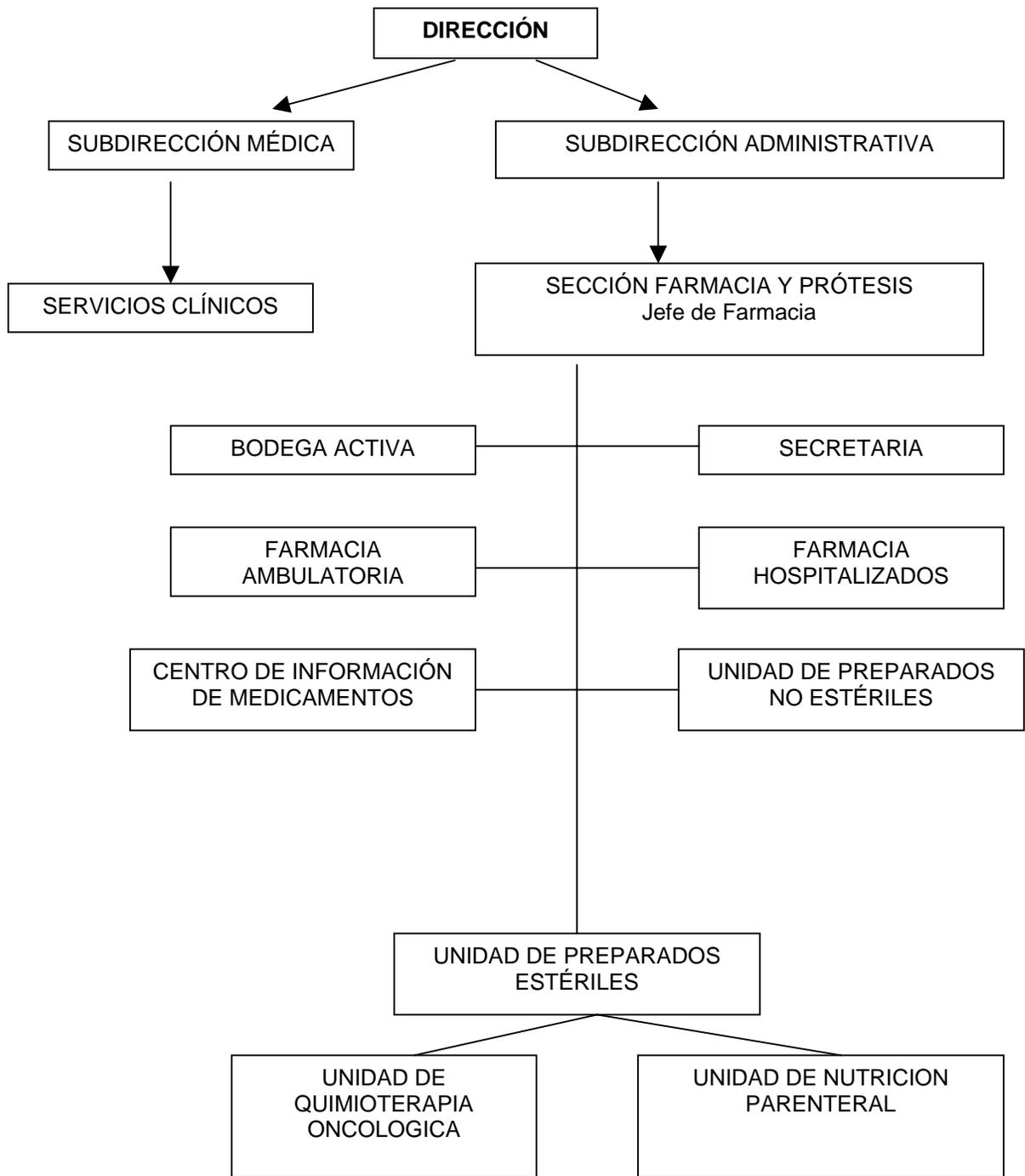


FIGURA 11

**HOSPITAL CLÍNICO REGIONAL
VALDIVIA**

RECETA DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Nombre:..... N° Ficha

Peso: (Kg) Talla:..... (cm) Sup Corp :..... (m²)

Diagnóstico PNDA SI NO

Servicio: Ambulatorio Hospitalizado

Procedencia: Ciclo N° Fecha inicio este ciclo

Medicamento	UD	Dosis	Vía Adminis-tración	Fecha Administración
Asparraginas	UI			
Bleomicina	mg			
Ciclofosfamida	mg			
Cisplatino	mg			
Citarabina	mg			
Dacarbazino	mg			
Daunorubicina	mg			
Doxorubicina	mg			
Etoposido	mg			
Fluoruracilo	mg			
Leucovorina	mg			
Metotrexato	mg			
Mesna	mg			
Vinblastina	mg			
Vincristina	mg			

Observaciones:
.....

Fecha

Firma Médico

Código

FIGURA 12

NUTRICION PARENTERAL EN NEONATOLOGIA

NOMBRE :

FICHA :DIAGNOSTICO :

FECHA/DIA								
PESO								
PORCENTAJE / VOLUMEN	%/VOL.							
AMINOACIDOS.....% (ML)								
S. GLUCOSADO.....% (ML)								
LIPIDOS.....% (ML)								
CALCIO GLUCONATO 10% (ML)								
FOSFATO DE POTASIO 15% (ML)								
POTASIO CLORURO 10% (ML)								
SODIO CLORURO 10% (ML)								
MVI - 12 (ML)								
OLIGOELEMENTOS (ML)								
ALBUMINA 20% (ML)								
FIRMA MEDICO :								
VOLUMEN TOTAL (ML)								
KCAL TOTALES								
KCAL GLUCOSA								
KCAL LIPIDOS								
KCAL A.A.								
GR N								
REL KCAL N.P. /GR N								
OSMOLARIDAD (MOSM/LT)								
SODIO (MMOLES)								
POTASIO (MMOLES)								
CALCIO (MMOLES)								
FOSFATO (MMOLES)								
CLORURO (MMOLES)								
RITMO INFUSION (ML/HR)								
FIRMA FARMACEUTICO:								
MMOL CA/LT								
MMOL PO4/LT								
% FINAL AMINOÁCIDOS								

FIGURA 13

SEGUNDA PARTE:

SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN:

***“REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES TRATADOS POR LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA EN EL HOSPITAL CLINICO
REGIONAL VALDIVIA”***

RESUMEN

Las leucemias es un tipo de cáncer que afecta al sistema hematopoyético de la médula ósea, diseminándose posteriormente a la circulación sanguínea. Dependiendo de su origen, se clasifican en mieloblásticas y linfoblásticas y a su vez en agudas y crónicas. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) afecta mas frecuentemente a estos los niños, siendo el cáncer más habitual de la infancia. El tratamiento de la LLA se basa en protocolos PNDA para el adulto y PINDA para menores de 15 años, elaborados por la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud.

Se realizó un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo describir las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) producidas en pacientes que recibieron tratamiento por LLA entre Enero de 2000 y Junio de 2004 en el Hospital Clínico Regional Valdivia. Se incluyeron un total de 87 pacientes, de los cuales el 69% (60) eran pediátricos (menores de 15 años) y el 31% (27)adultos. En el periodo estudiado se registraron 128 RAM, las que afectaron al 62,1% de los pacientes, 81,5% de los adultos y 53,3% de los niños. Un 46,1% fue catalogada como grave y un 1,6 % como letal, estas últimas tuvieron una incidencia global de 2,3%. Los fármacos mas involucrados fueron la L-Asparraginasa en un 36,7% de los casos y el Metotrexato en un 12,5%. En los pacientes pediátricos, la mayor incidencia estuvo relacionada con reacciones anafilácticas a L-Asparraginasa (20%) y en adultos con neurotoxicidad por Metotrexato (29,6%). El órgano mas afectado por las RAM fue la piel, en un 27,3% de las reacciones. El 40,6% tuvo una duración menor a un día y un porcentaje igual necesitó tratamiento para su resolución. Este estudio evidencia la alta incidencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por LLA en el Hospital Clínico Regional Valdivia, la mayoría de ellas graves lo que incentiva a tener mayor disponibilidad de profesionales para realizar seguimiento farmacoterapéutico.

SUMMARY

The leukemias are a type of cancer that affects the hematopoietic system of the bone marrow that disseminates to the blood stream. Depending on its origin they are classified in myeloblastic and lymphoblastic and hence in acute and chronic. The acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) affects adults and children but more often the lastones, it is the most frequent cancer in the childhood. The treatment of the ALL is based on guidelines given by the Unidad del Cancer of the Ministerio de Salud: PNDA for adult and PINDA for those under 15 years old

A retrospective study was carried on, whose its objective was to describe the Adverse Drugs Reactions (ADR) observed in patients that were trated for ALL between January 2000 and June 2004 in the Hospital Clinico Regional Valdivia. The study include 87 patients, 60 of which (69%) were paediatrics (under15 years old) and 27 were adult (31%). In the period studied, we registred 128 ADR that affect the 62,1% of the patients (81,5 of the adult and 53,3 ofthe childrens) whitin the ADR a 46,1% were considered serious, a 1,6% were lethal, this had a overall incidence of 2,3%. The drugs most involved were L-Asparraginase in 36,7% of the cases and Methotrexate with a 12,5%. In the paediatrics patients the highest incidence was related with anaphylactic reactions to L-Asparraginase (20%) and in adults with neurotoxicity caused by Methotrexate (29,6%). The most affected organ by the ADR was the skin, in a 27,3% of the events. The 40,6% lasted less than a day and similar percentage need some treatment for they cure.

This study demonstrates the high incidence of adverse drugs reactions in the patients treated for ALL in our hospital, most of them severes, this encourages us to extend these type of studies to other pathologies and to oftain professional time dedicated to the pharmacotherapeutic follow up.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un proceso maligno que ocurre a nivel celular, cuya característica es una pérdida de los mecanismos normales de control, lo que da como resultado un crecimiento sin regulación ni diferenciación, siendo capaz de invadir los tejidos locales y metastizar (PR. Manual Merck, 1996).

El cáncer es la segunda causa de muerte en Chile con 19.146 fallecidos el año 2002, lo que corresponde a una tasa 122,8 por 100.000 habitantes, distribuyéndose de igual manera en hombres y mujeres con tasas de 127,2 y 118,6 respectivamente (Ministerio de Salud. Chile, 2002).

En la provincia de Valdivia se presentó una tasa de mortalidad un poco mayor a la nacional de 137,6 por 100.000 habitantes, lo que representa 495 defunciones ese año (Ministerio de Salud. Chile, 2002).

Las leucemias son un tipo de cáncer que afecta al sistema hematopoyético y afecta a células que inicialmente proliferan en la médula ósea y posteriormente se diseminan a la circulación sanguínea. Pueden clasificarse en agudas y crónicas y subdividirse en linfoblásticas o mieloblásticas, dependiendo si las células malignas tienen origen en la línea mieloide o en la linfoide (Finley S., 2001).

Las leucemias agudas son formas rápidamente progresivas que se caracterizan por la sustitución de la médula ósea normal por células blásticas de un clon originado en la transformación de una célula madre hematopoyética, ya sea linfoide o mieloide. Por esta razón constituyen una urgencia médica que debe ser evaluada lo mas precozmente posible para iniciar las medidas terapéuticas (Finley S., 2001).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se distingue por su origen en precursores linfopoyéticos primitivos. Desde un punto de vista morfológico se caracteriza por la ausencia de elementos de maduración linfoide, ya sea en las tinciones corrientes o en las citoquímicas, entre estas últimas la más importante es la negatividad de la mieloperoxidasa. Finalmente el diagnóstico se apoya en la existencia de marcadores que certifiquen el origen linfoide (Gutiérrez J., 1997).

La LLA se clasifica según su morfología e inmunología en tres tipos, denominados L1, L2 y L3, siendo más frecuente el tipo L1 (alrededor del 80%) seguida del tipo L2 y L3 que es mucho menos frecuente que los dos anteriores (Gutiérrez J., 1997; Steegmann J. *et al*, 1998).

Las estadísticas indican que la tasa de mortalidad por leucemias en Chile es de 3,7 por 100.000 habitantes, en tanto que en la provincia de Valdivia se presentaron 15 defunciones con una tasa de mortalidad de 4,2, siendo mayor la mortalidad en hombres (6,6) que en mujeres (1,7) (Campbell B. *et al*, 1999).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, correspondiendo al 32 - 35% del total de cánceres, con una incidencia anual de 2,5 a 3 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años. En el país esto equivale a 100-120 casos nuevos al año (Campbell B. *et al*, 1999). En la provincia de Valdivia la LLA ocupa el 25% de todos los cánceres en niños (Laboratorio de Hematología R. Virchow. Hospital Clínico Regional Valdivia, 2004).

En adultos (mayores de 15 años) es mucho menos frecuente y corresponde al 20% de las leucemias en este grupo etáreo (Hoelzer D., 1991).

En los últimos 20 años se ha producido un notable avance en la posibilidad de curar a los pacientes, especialmente los pediátricos, llegando a una supervivencia libre de eventos a cinco años del diagnóstico (SLE 5) de más de 70%, lo que se ha logrado por el mejor uso de los medicamentos disponibles y por el trabajo en grupos cooperativos con estudios randomizados. Por esto, es muy importante, tanto la sospecha clínica y el diagnóstico precoz, como la derivación rápida a centros donde se pueda realizar el tratamiento adecuado. El pronóstico en pacientes adultos no es tan bueno, lográndose una SLE 5 en menos del 50% de los pacientes (Gutiérrez J., 1997; Hoelzer D., 1991).

El tratamiento de la LLA, en los Hospitales Institucionales, se basa en protocolos PNDA para el adulto y PINDA para el niño, elaborados por la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud (MINSAL). Estos protocolos son adaptados y modificados desde grupos internacionales como el BMF (*Grupo British, Munich, Frankfurt*) con los cuales trabaja estrechamente la Unidad de Cáncer del Ministerio.

El tratamiento tanto para adultos como para niños consiste en una primera parte intensiva y muy agresiva con medicamentos endovenosos, que tiene una duración de alrededor de seis meses y se divide en Protocolo I (Fase 1 y Fase 2), Protocolo M y Protocolo II (Fase 1 y Fase 2). Luego de esta primera parte viene un tratamiento de mantención con medicamentos por vía oral que dura alrededor de 18 meses y cuyo fin es prevenir las recidivas de la enfermedad.

El tratamiento también incluye la administración de quimioterapia intratecal (IT), ya que los blastos malignos pueden alcanzar también al sistema nervioso central, sitio donde no logran llegar las terapias endovenosas (Ríos E, 1997; Bronfman L., 2002; Salgado C. *et al* 2002).

En las primeras etapas del tratamiento, con quimioterapia endovenosa, el paciente permanece largos periodos hospitalizados, ya sea por las complicaciones de la enfermedad de base o las de la terapia. La fase de mantención puede realizarse en forma ambulatoria.

El tratamiento de esta patología se basa esencialmente en la administración de medicamentos antineoplásicos, siendo la radioterapia útil en muy pocos casos, como por ejemplo cuando existen recidivas a nivel del sistema nervioso central o en los testículos. Por esta razón, es conveniente saber que los medicamentos constituyen una causa de morbilidad, e incluso de mortalidad, muy significativa. La *Food and Drug Administration* (FDA) refirió en 1987, en los EE.UU., 12.000 muertes y 15.000 ingresos hospitalarios debidos a efectos adversos y se estima que únicamente se había declarado el 10% (Hepler C., 1990). Estudios posteriores han estimado en más de 100.000 los fallecimientos anuales en los EE.UU., atribuibles a efectos adversos (Bates D. *et al*, 1995; Lazarou J. *et al*, 1998).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define reacción adversa a medicamentos (RAM) como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que ocurre en el ser humano a las dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función fisiológica (A.S.H.P., 1995).

Dependiendo del tipo de estudio y de la población que se investiga, la incidencia de las RAM oscila entre 1 y 30%. Se estima que pueden ser responsables de 2 - 3% de las consultas generales, 3 - 7% de las hospitalizaciones y 0,3% de las muertes hospitalarias. Tomando en consideración que alrededor de 10 al 20% de los pacientes hospitalizados puede presentar al menos una RAM, se puede deducir que la letalidad general de las RAM en esta población es de 1,5 - 3% (Johnson J. *et al*, 1995).

El costo de las RAM desde el punto de vista económico es muy importante, reportándose un aumento en la estadía hospitalaria de hasta dos días por cada RAM, con gastos hospitalarios adicionales superiores a 2.000 dólares por paciente, lo que conlleva un costo promedio de unos 8.000 dólares por cama por año. Se calcula que se gastan más de 136 billones de dólares en el manejo de RAM solamente en los Estados Unidos (Johnson J. *et al*, 1995).

Como es conocido, los medicamentos antineoplásicos, generalmente, poseen un alto grado de toxicidad que es relativamente aceptable por el beneficio que ofrece el tratamiento con ellos. El éxito de la terapia depende del efectivo manejo y prevención de las reacciones adversas producidas por los fármacos utilizados en el tratamiento de la leucemia (Macintyre, J. *et al*, 2004).

La clasificación más utilizada de las RAM es la que fuera propuesta por Rawlins y Thompson (Rawlins M., Thompson J. 1977). Estos autores se basaron fundamentalmente en dos aspectos: la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. Así, encontraron que las RAM podían ser agrupadas en dos tipos, que se denominaron A y B.

Las reacciones de Tipo A (Augmented) son efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco. Son reacciones relacionadas con la acción farmacológica de la droga y por lo tanto tienen una relativamente alta incidencia (comprenden alrededor de un 80% de todas las RAM). El hecho de que se relacionen con la farmacología “habitual” hace que se relacionen de manera directa con la dosis empleada; además, por la misma razón, son bastante predecibles y por tanto asociadas generalmente a baja mortalidad.

Reacciones de Tipo B (Bizarres): Son reacciones no relacionadas con la acción farmacológica de la droga, que aparecen solamente en ciertos individuos susceptibles. Debido a

que las razones de tal susceptibilidad son múltiples, generalmente son muy difíciles de predecir, con excepción de algunos casos de herencia familiar. Son comparativamente raras y por no guardar relación con la acción farmacológica de las drogas, generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no llegar a ser descubiertas en los estudios iniciales relacionados con un fármaco (por llevarse a cabo en un número limitado de individuos), siendo habitual que se descubran sólo después de que el medicamento ya se ha comercializado (Burke A., 2000).

Estas reacciones incluyen las siguientes:

1. Intolerancia: se refiere a la presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante un medicamento determinado, que puede tener una base genética o representar simplemente el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva dosis-respuesta. Un ejemplo de este tipo de RAM es la aparición de tinitus con el uso de aspirina (Gruchalla R., 2000).
2. Reacción Idiosincrática: reacciones atípicas, es decir que no pueden ser explicadas en términos de la farmacología conocida de la droga: El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Estos fenómenos tienen generalmente una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, lo que conlleva a que el uso de antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos) (Holland E. *et al*, 1997).
3. Hipersensibilidad o Alergia: reacciones de origen inmunológico (“inmunoalérgicas”), como por ejemplo, la anafilaxia que puede ocurrir con el uso de penicilina. Aunque en cierto grado, se puede presentar con otras RAM de tipo B, la hipersensibilidad se

asocia particularmente al fenómeno de “sensibilidad cruzada”, en otras palabras, esta RAM podría presentarse no solo ante el medicamento original sino ante otros relacionados estructuralmente. Abarcan cuatro mecanismos fundamentales (Igea J. *et al*, 1997; Lake D. *et al*, 2001):

- a. Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.
 - b. Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas).
 - c. Tipo III: Reacciones del tipo “Enfermedad del Suero”, mediadas por IgG.
 - d. Tipo IV: Alergia mediada por células.
4. Pseudoalergia (no inmunológica): Las reacciones pseudoalérgicas a fármacos son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en la anestesia general pueden inducir la liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos, por lo que se pueden producir manifestaciones clínicas que son poco distinguibles de aquellas realmente alérgicas. Muchas veces el diagnóstico final depende de la determinación de los niveles de Inmunoglobulina E, que obviamente están aumentados en las reacciones de tipo anafiláctico.

Otra manera de clasificar a las reacciones adversas a medicamentos es según la gravedad de estas (Lake D. *et al*, 2001):

- RAM letal: causa la muerte del paciente.
- RAM grave: implica el riesgo de muerte o invalidez permanente o duración mayor que un día. Requiere la interrupción de la administración del medicamento y, consecuentemente, el uso de un tratamiento específico para la RAM.
- RAM de gravedad moderada: causa invalidez transitoria (menor a un día) o requiere tratamiento para detener su evolución. No es necesario interrumpir la administración del medicamento.
- RAM leve: no produce invalidez, no requiere tratamiento, no interrumpe la administración.

La ciencia que recolecta, registra y evalúa en forma constante las reacciones adversas producidas por los medicamentos (RAM) es la Farmacovigilancia (Morales D. *et al*, 2002).

En nuestro país se ha comenzado un Programa Nacional de Farmacovigilancia como proyecto piloto en 1995, a cargo del ISP-CENIMEF (Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia) con un lento pero sostenido aumento en el número de reportes (hoja amarilla) (Morales D. *et al*, 2002).

La metodología utilizada es la notificación voluntaria, existiendo una importante subnotificación, incluso en países desarrollados; sin embargo, es el método de elección para programas nacionales o regionales, pues es de bajo costo y ha demostrado ser eficaz (Morales D. *et al*, 2002).

Este estudio pretende obtener valiosa información acerca de las RAM en los pacientes tratados por LLA en el Hospital Clínico Regional Valdivia, tanto de los medicamentos implicados, como su gravedad, duración y evolución.

OBJETIVO GENERAL

- Describir las reacciones adversas a medicamentos experimentadas por los pacientes con tratamiento para Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Clínico Regional Valdivia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las RAM que se presentan más frecuentemente en los pacientes tratados por LLA, tanto adultos como niños.
- Calcular la incidencia acumulada de RAM en pacientes con tratamiento por LLA en el periodo Enero 2000 – Junio 2004.
- Determinar los órganos o sistemas que se ven mas afectados por las RAM en estos pacientes.
- Identificar los medicamentos que mas frecuentemente producen RAM.
- Establecer la evolución de las RAM después que se producen.
- Comparar las incidencias de las RAM entre los grupos etáreos.

MATERIALES Y MÉTODOS.

1- Selección de pacientes:

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron todos los pacientes tratados por Leucemia Linfoblástica Aguda entre Enero del 2000 y Junio del 2004 en el Hospital Clínico Regional Valdivia.

Los números de las fichas clínicas de los pacientes seleccionados fueron obtenidos a partir de informes que elabora el Servicio de Farmacia sobre pacientes con tratamientos oncológicos.

Las fichas clínicas fueron obtenidas desde el Servicio de Orientación Médico Estadístico (SOME) del Hospital.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a su edad en niños (menores de 15 años) y adultos (mayores de 15 años).

Se contabilizó un total de 105 pacientes tratados por LLA en el periodo entre Enero de 2000 y Junio de 2004, de los cuales 18 (17,1%) no pudieron ser incluidos en el estudio por no encontrarse la ficha clínica en SOME. Finalmente se incluyeron 87 pacientes tratados, de los cuales 27 son mayores de 15 años y 60 menores de 15 años.

2- Tratamiento recibido por los pacientes:

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron el tratamiento para LLA según los protocolos PINDA 96 (Anexo Figura 1) para los niños y PNDA 2000 para los adultos (Anexo Figura 2).

3- Definición de Reacción Adversa a Medicamentos:

Según la OMS se define Reacción Adversa a Medicamento (RAM) como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento que ocurra en el ser humano a las dosis utilizadas como profilaxis, diagnóstico, tratamiento o modificación de una función biológica (A.S.H.P., 1995).

4- Recolección de Datos

Los datos fueron extraídos de las fichas clínicas mediante un formulario de recolección de datos (Anexo Figura 3).

Se incluyeron para el estudio las RAM de especial interés para el ISP-CENIMEF, estas son (Morales D. *et al*, 2002):

- Efectos observados en medicamentos de reciente introducción al mercado.
- RAM graves que sean mortales o pongan en peligro la vida.
- RAM que provoquen ingreso hospitalario o prolonguen la estadía.
- RAM que originen baja laboral o escolar.
- RAM que presente secuelas o malformaciones.
- Aumentos de frecuencia de un efecto en particular
- RAM que tengan valor científico o educativo.

Se excluyeron las siguientes RAM de este estudio:

- Neutropenia
- Nauseas y Vómitos
- Alopecia
- Diarrea

Esta exclusión se realizó porque se consideró que estas eran de alta frecuencia en los pacientes con leucemia. Además muchas de estas reacciones reciben tratamiento profiláctico para prevenir su manifestación.

5- Evaluación de la Gravedad de las RAM

Las RAM se pueden clasificar según su gravedad en (Lake D. *et al*, 2001):

- RAM letal: causa la muerte del paciente.
- RAM grave: implica riesgo de muerte o invalidez permanente o duración mayor que un día. Requiere la interrupción de la administración del medicamento y, consecuentemente, el uso de un tratamiento específico para la RAM.
- RAM moderada: causa invalidez transitoria (menor a un día) o requiere tratamiento para detener su evolución. No es necesario interrumpir la administración del medicamento.
- RAM leve: no produce invalidez, no requiere tratamiento, no interrumpe la administración.

6- Fármacos sospechosos de producir las RAM:

Se consideraron las RAM producidas por todos los medicamentos administrados al grupo de pacientes.

Se calculó la incidencia acumulada de las sospechas de RAM para cada medicamento, según la siguiente fórmula:

$$\text{Incidencia Acumulada} = \frac{\text{Numero de Pacientes con RAM}}{\text{Numero de Pacientes Expuestos al Medicamento}}$$

7- Órganos afectados por las RAM:

Las RAM también fueron clasificadas según el órgano o sistema que afectan principalmente (Morales D. *et al*, 2002):

- Piel: reacciones del tipo dermatológicas que afectan exclusivamente a este órgano.
- Riñón: reacciones que afectan a este órgano y las vías urinarias.
- Hígado: reacciones que afectan exclusivamente a este órgano.
- Sistema Nervioso: reacciones que afectan al sistema nervioso central y periférico.
- Pulmón. reacciones que afectan al sistema respiratorio.
- Metabólicas: reacciones que afectan al metabolismo y el sistema endocrino.
- Sistema Digestivo: reacciones que afectan exclusivamente a este sistema.
- Anafilácticas: reacciones alérgicas de tipo sistémicas.
- Otras.

8- Duración de las RAM

Las RAM se clasificaron de acuerdo a su duración en:

- Duración menor a un día.
- Duración de entre uno y cinco días.
- Duración mayor a cinco días.

9- Evolución de las RAM

Para evaluar la evolución de las RAM en los pacientes se siguió la siguiente clasificación:

- RAM que tuvo resolución espontánea.
- RAM que necesitó tratamiento.
- RAM que provocó la suspensión de la administración del medicamento.
- RAM que persiste en el tiempo.
- RAM que necesitó tratamiento y además provocó la suspensión de la administración del medicamento.

La recolección de estos datos se realizó mediante un código numérico que relaciona cada opción (Anexo, Figura 4).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características de los pacientes

La población en estudio quedó compuesta por 87 pacientes, de los cuales un 69% son niños (menores de 15 años) y un 31% son adultos (mayores de 15 años). La distribución según sexo y edad se muestra en la TABLA 1.

Esta distribución es adecuada ya que la LLA es la neoplasia mas frecuente en la población infantil, especialmente los entre 1 y 6 años, y mucho menos en pacientes adultos (Campbell, M. *et al*, 1999).

TABLA 1: Distribución de la población por sexo y edad.

Edad	n	%	Masculino		Femenino	
			n	%	n	%
Niños (<15 años)	60	69	41	68,3	19	31,7
Adultos (>15 años)	27	31	7	25,7	20	74,1
Total	87	100	48	55,2	39	44,8

Reacciones Adversas a Medicamentos por paciente

El detalle de los datos se ve en la TABLA 2.

TABLA 2: Frecuencia de las RAM en los pacientes.

Edad	N° de pacientes con RAM	%	N° de RAM	Promedio de RAM por paciente
Niños	32	53,3	59	0,98
Adultos	22	81,5	69	2,6
Total	54	62,1	128	1,47

La alta prevalencia de RAM en estos pacientes (62,1%) se debe a que reciben muchos medicamentos, puesto que el tratamiento básico de la leucemia es la quimioterapia antineoplásica. También se observa una mayor prevalencia de las RAM en los pacientes adultos (81,5%) que en los pacientes pediátricos (53,3%).

Un estudio hecho en el Hospital Sotero del Río, donde se cuantificaron las RAM en los pacientes el servicio de oncología infantil muestra un promedio de 1,1 RAM por paciente (20 RAM en 18 pacientes) (Saldaña, A. *et al.* 2003) lo que concuerda con el valor obtenido en este estudio (0,98 RAM por paciente infantil).

Evaluación de la gravedad de las RAM

Del total de las sospechas de RAM registradas (128), hubo un 5,5% (7) que fueron catalogadas como leves, un 46,9% (60) como moderadas, un 46,1% (59) como graves y un 1,6% (2) fueron letales (TABLA 3).

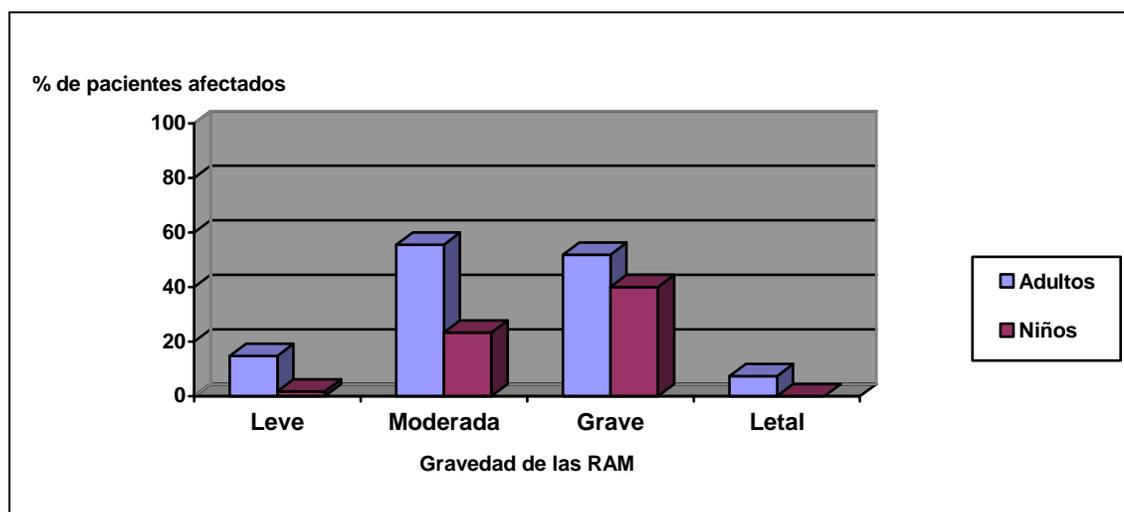
TABLA 3: Distribución de las RAM según su gravedad.

Edad	Gravedad de las RAM							
	Leve		Moderada		Grave		Letal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Niños	1	1,7	23	39	35	59,3	0	0
Adultos	6	8,7	37	53,6	24	34,8	2	2,9
Total	7	5,5	60	46,9	59	46,1	2	1,6

Se calcularon los pacientes afectados por RAM según su gravedad, lo que se grafica en la TABLA 4 y GRAFICO1.

TABLA 4: Incidencia de las RAM distribuidos según su gravedad

Edad	Gravedad de las RAM							
	Leve		Moderada		Grave		Letal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Niños	1	1,7	14	23,3	24	40	0	0
Adultos	4	14,8	15	55,6	14	51,9	2	7,4
Total	5	5,7	29	36,3	38	43,7	2	2,3

GRAFICO 1: Incidencia de las RAM distribuidos según su gravedad

Como se observa en los datos antes expuestos la gran mayoría de los pacientes, el 43,7%, presento RAM del tipo grave lo que se atribuye en gran parte a las reacciones adversas producidas por la L-Asparaginasa.

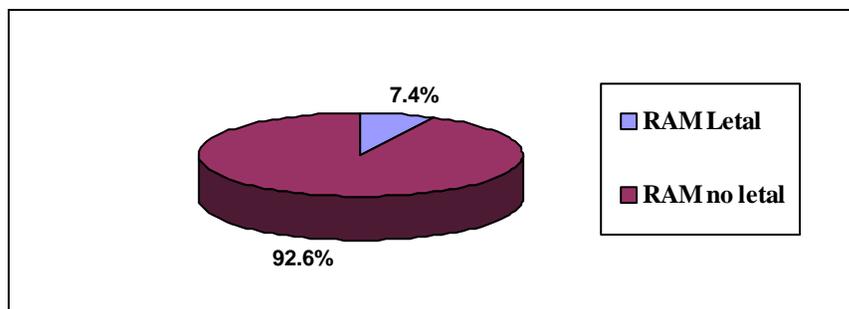
En los adultos hubo mayor porcentaje de RAM del tipo leve, lo que puede deberse a que los niños, especialmente los mas pequeños no pueden manifestar muy claramente algún tipo de sintomatología como por ejemplo las cefaleas intensas después de la administración de la quimioterapia intratecal, en cambio los adultos si, y esto es considerado una RAM leve.

Aunque no existen estudios que clasifiquen las RAM según su gravedad en pacientes oncológicos y específicamente en pacientes con LLA, un estudio indica que la incidencia global de RAM en pacientes hospitalizados es de 2,25% correspondiendo un 46,3% de estas a medicamentos antineoplásicos (Muro, V. *et al*, 2003).

Otro estudio indica que la incidencia de RAM en pacientes hospitalizados del tipo grave es de 6,7% y las del tipo letal llega al 0,32% (Lazarou, J. *et al*, 1998) lo que contrasta con el valor obtenido en este estudio de 2,3% para RAM del tipo letal, siendo éste, siete veces mayor. Esta diferencia puede deberse a que el dato bibliográfico se refiere a un análisis de varios estudios (metanálisis) que incluyen al total de los pacientes hospitalizados mientras que el presente estudio considera solo los pacientes tratados por LLA que reciben gran cantidad de medicamentos y especialmente los antineoplásicos que son responsables de un gran porcentaje de las RAM hospitalarias.

También según estos cálculos el 7,4% de los pacientes adultos (mayores de 15 años), que recibieron tratamiento por LLA en el HCRV, murieron presumiblemente a causa de una RAM (GRAFICO 2).

GRAFICO 2: Pacientes adultos que sufrieron RAM letales.



Fármacos sospechosos de producir las RAM

Considerando el total de las RAM registradas en el estudio (128), el 36,7% de estas (47) fue producida por el medicamento L-Asparraginas, seguida del Metotrexato con un 12,5% (16) y la Erwinasa con un 7% de las RAM (9) (TABLA 5).

TABLA 5: Frecuencia de RAM en pacientes y fármacos sospechosos.

Medicamento	Total		Edad			
			Niños		Adultos	
	n	% RAM	n	% RAM	n	% RAM
L-Asparraginas	47	36,7	31	52,5	16	23,2
Erwinasa	9	7	9	15,3	0	0
P-Asparraginas	2	1,6	2	3,4	0	0
Metotrexato	16	12,5	0	0	16	23,2
Mercaptopurina	8	5,5	1	1,7	7	10,1
MP-MTX	7	5,5	1	1,7	6	8,7
Corticoides	7	5,5	3	5,1	4	5,8
Citarabina	7	5,5	3	5,1	4	5,8
Vincristina	6	4,7	2	3,4	4	5,8
Antraciclinas	3	2,3	2	3,4	1	1,4
Etoposido	1	0,8	1	1,7	0	0
Ciclofosfamida	1	0,8	0	0	1	1,4
Vancomicina	4	3,1	2	3,4	2	2,9
Tietilperazina	2	1,6	0	0	2	2,9
Cloxacilina	1	0,8	1	1,7	0	0
Fenitoína	1	0,8	0	0	1	1,4
Rifampicina	1	0,8	0	0	1	1,4
Ceftriaxona	1	0,8	0	0	1	1,4
Tramadol	1	0,8	0	0	1	1,4

%RAM: Porcentaje del total de las RAM registradas; MP: 6-Mercaptopurina; MTX: Metotrexato.

En niños, donde hubo un total de 59 RAM, las más frecuentes fueron relacionadas a L-Asparraginas con un 52,5% de las RAM (31), Erwinasa con un 15,3% de las RAM (9), los Corticoides y la Citarabina con un 5,1% de las RAM (3).

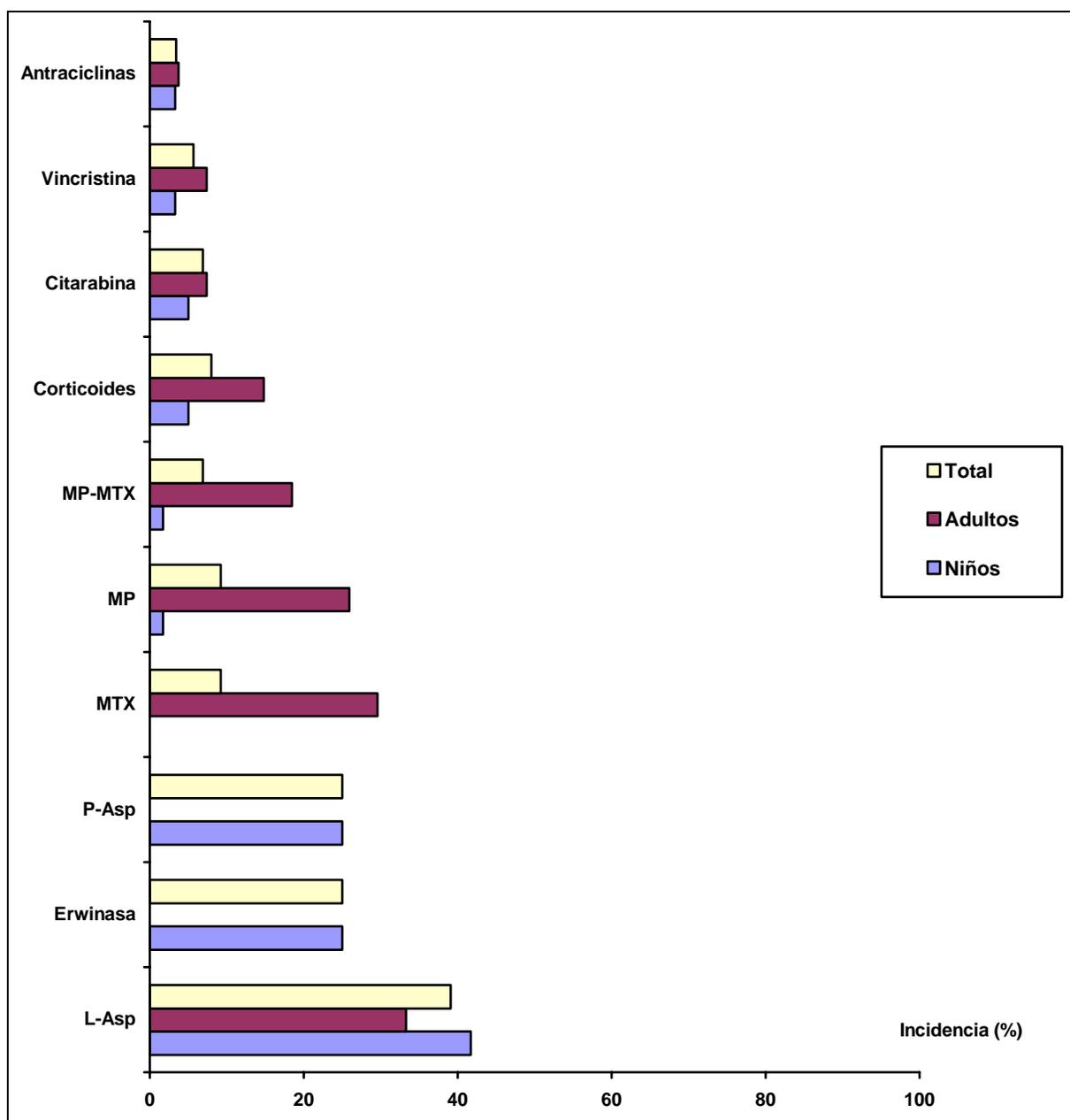
El detalle de los datos de incidencia acumulada entre los medicamentos usados en el protocolo se observa en la TABLA 6 y GRAFICO 3.

TABLA 6: Incidencia Acumulada de RAM en los pacientes.

Medicamento	Niños	Adultos	Total
	Incidencia Acumulada (%)	Incidencia Acumulada (%)	Incidencia Acumulada (%)
L-Asparraginasa	41,7	33,3	39,1
Erwinasa	25	0	25
P-Asparraginasa	25	0	25
Metotrexato	0	29,6	9,2
Mercaptopurina	1,7	25,9	9,2
MP-MTX	1,7	18,5	6,9
Corticoides	5	14,8	8
Citarabina	5	7,4	6,9
Vincristina	3,3	7,4	5,7
Antraciclinas	3,3	3,7	3,4

MP: 6-Mercaptopurina; MTX: Metotrexato.

GRAFICO 3: Comparación entre las Incidencias de RAM en adultos y niños.



P-Asp: Polietilenglicol Asparraginasa; MP-MTX: Asociación 6-Mercaptopurina mas Metotrexato por vía oral; MP: 6-Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; L-Asp: L-Asparraginasa.

Descripción de las RAM registradas

A continuación se detalla cada RAM y su incidencia.

TABLA 7: RAM a L-Asparraginasa

Total de los pacientes				
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)
Dermatológicas	17	36,1	12	13,8
Hepáticas	7	14,9	6	6,9
Anafiláctica	22	46,8	15	17,2
G.I.	1	2,1	1	1,1
Niños (menores de 15 años)				
Dermatológicas	12	38,7	9	15
Hepáticas	2	6,5	2	3,3
Anafiláctica	16	51,6	12	20
G.I.	1	3,2	1	1,7
Adultos (mayores de 15 años)				
Dermatológicas	5	31,3	3	11,1
Hepáticas	5	31,3	4	14,8
Anafiláctica	6	37,5	3	11,1

G.I.: gastrointestinal

TABLA 8: RAM a Erwinasa

Niños (menores de 15 años)*				
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)
Dermatológicas	4	44,4	4	19,1
Anafiláctica	4	44,4	3	14,3
Hepáticas	1	11,2	1	4,8

TABLA 9: RAM a P-Asparraginasa

Niños (menores de 15 años)*				
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)
Dermatológicas	1	50	1	14,3
Anafilácticas	1	50	1	14,3

*: pacientes adultos no reciben Erwinasa ni P-Asparraginasa, ya que en este hospital se encuentra restringido su uso solo en niños.

La L-Asparraginasa corresponde a la enzima producida por la *E. coli*. La Erwinasa corresponde a la misma enzima, pero producida por otra bacteria, la Erwinia. Se utiliza como alternativa a la L-Asparraginasa obtenida de *E. coli* en casos de reacciones alérgicas a ésta, manteniendo intacta su actividad antileucémica.

La P-Asparraginasa corresponde a la L-Asparraginasa natural proveniente de *E. coli* pero unida a través de un enlace covalente a polietilenglicol, lo que la convierte en una molécula menos inmunogénica que la natural y con una vida media mucho mas larga (Medscape, 2006).

La L-Asparraginasa es una enzima que hidroliza la asparagina para producir ácido aspártico y amoníaco. Su mecanismo de acción antineoplásico se basa en la capacidad de disminuir los niveles circulantes de asparagina, sustancia que algunas células leucémicas, en particular las de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), son incapaces de elaborar adquiriéndola por tanto de una fuente extracelular. Las células normales no se ven afectadas porque son capaces de sintetizar la asparagina que necesitan. La reducción plasmática de L-asparagina provocada por la L-Asparraginasa significa la interrupción del aporte del aminoácido a esas células y su consiguiente incapacidad para sintetizar proteínas. La citotoxicidad del fármaco es proporcional a la inhibición de la síntesis proteica.

La L-Asparraginasa puede alterar varias funciones hepáticas, entre ellas produce aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, disminución de colesterol, fibrinógeno y albúmina. Esto produce efectos como edema periférico y anormalidades en la coagulación (Medscape, 2006).

Este medicamento también produce reacciones del tipo alérgicas que ocurren en alrededor del 30% de los pacientes que la reciben (Billett, A. *et al.* 1992), para las cuales se han descrito algunos factores de riesgo como: la vía de la administración (por vía IV es mas probable causar

una reacción que por las vías I.M. o S.C), terapia anterior, ya que los pacientes que han recibido ciclos anteriores de L-Asparaginasa tienen un mayor riesgo, la terapia intermitente, o sea los intervalos de días entre las dosis, aumentan el riesgo (Ettinger, L. *et al.* 1997).

Existen estudios que demuestran que hasta el 33% de los pacientes que tienen una reacción alérgica a L-Asparaginasa de *E. coli* también presentarán reacción a la Erwinasa o a la P-Asparaginasa, por ello se recomienda realizar un test cutáneo antes de administrar la primera dosis, el que consiste en inyectar 2-50 UI por vía SC, y observar por 15-30 minutos si aparece alguna reacción dérmica.

Otra RAM de alta frecuencia es la pancreatitis aguda, que puede llegar a ser muy severa y que puede provocar la suspensión de la administración. También se describen RAM sobre el sistema nervioso central como somnolencia, alucinaciones y fallas en la coordinación, que generalmente son transitorias. En casos muy esporádicos (en menos del 1%) puede producir trombosis cerebral, fiebre, inmunosupresión, infecciones, hemorragia intracraneal, trombosis venosa, leucopenia.

En este estudio, las RAM dermatológicas corresponden a la aparición de un rash eritematoso y pruriginoso en todo el cuerpo, las RAM hepáticas corresponden a la disminución de los factores de coagulación y elevación de las transaminasas y las gastrointestinales a epigastralgia. Hubo 34 pacientes afectados por estas RAM, de los cuales 24 eran niños (menores de 15 años).

En los valores obtenidos en este estudio (TABLA 7) se observa que las reacciones alérgicas a L-Asparaginasa, que son las dermatológicas y las anafilácticas, suman una incidencia

acumulada de 31% lo que concuerda con los datos obtenidos en la bibliografía donde le atribuyen una incidencia de alrededor del 30% (Ettinger, L. *et al.* 1997).

Existe mayor incidencia de reacciones alérgicas, anafilácticas y dermatológicas, en niños que en adulto, esto puede deberse a que los niños reciben la L-Asparraginasa por vía IV, y un estudio indica que existe mayor incidencia de reacciones alérgicas asociadas a esta vía, por lo que se considera un factor de riesgo para desarrollar estas reacciones (Ettinger, L. *et al.* 1997). Los adultos la reciben por vía IM.

Existe mayor incidencia de RAM que afectan al hígado en los adultos que en los niños (14,8% vs 3,3%), esto puede deberse a que los niños presentan mayor cantidad de glutatión en el hígado (una de las principales moléculas para conjugar tóxicos e inactivarlos), así como “hipertrofia” de ciertas vías metabólicas como la sulfatación que intentan compensar el déficit fisiológico de ciertas vías aún inmaduras como la glucuronoconjugación (Cruz, M. *et al.* 1997).

Aunque la Erwinasa se utiliza como alternativa, también produce reacciones alérgicas en los pacientes las que alcanzan una incidencia de alrededor del 33%, esto quiere decir, que un tercio de los pacientes que han presentado reacciones alérgicas a la L-Asparraginasa de *E.coli*, y que se les administra la Erwinasa, tienen reacciones alérgicas (Ettinger, L. *et al.* 1997).

En el caso de los pacientes adultos no recibieron este medicamento, por encontrarse restringido a nivel hospitalario al programa PINDA LLA.

Para la Erwinasa se registró una incidencia de 19,1% de reacciones alérgicas dérmicas (rash eritematoso y pruriginoso en todo en cuerpo) un 14,3% de reacciones anafilácticas, además de una reacción que afectó el hígado del paciente, con aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y disminución de los factores de coagulación la que tuvo una incidencia de 4,8%. En

total las reacciones alérgicas a Erwinasa tuvieron una incidencia de 33,3%, lo que concuerda con los datos encontrados en la literatura (Ettinger, L. *et al.* 1997). La incidencia de RAM por Erwinasa es comparable con la de la L-Asparraginasas de *E. coli* (TABLA 7 y TABLA 8).

A nivel hospitalario el uso de P-Asparraginasas se encuentra restringido para pacientes pediátricos (PINDA) que han presentado reacciones alérgicas a la L-Asparraginasas y en reemplazo de la Erwinasa, la cual hace un tiempo no está disponible en el mercado nacional.

La incidencia de reacciones alérgicas a este fármaco fue de 28,5% (TABLA 9) lo que concuerda con lo encontrado en otros estudios (Ettinger, L. *et al.* 1997).

RAM a Metotrexato

El Metotrexato es un antineoplásico que es específico de la fase S del ciclo celular. Su acción consiste en la inhibición de la síntesis de DNA, RNA, timidilato y proteínas como resultado de la unión relativamente irreversible con la dihidrofolato reductasa, lo que evita la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato activo. El crecimiento de las poblaciones de células que proliferan rápidamente (células malignas) es más afectado que el crecimiento de la piel y la mayoría de los tejidos normales. Tiene una leve actividad inmunosupresora. Atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en cantidades muy limitadas, sin embargo, pasa en forma significativa a la circulación sistémica luego de la administración intratecal. Su unión a las proteínas es moderada (50%) y su metabolismo es hepático e intracelular (poliglutamatos, que son retenidos en las células). El tiempo hasta la concentración máxima es de 1 a 5 horas por vía oral y de 30 a 60 minutos por vía IM. Se elimina por vía renal 40 a 90% en forma inalterada.

Las 15 RAM a Metotrexato encontradas en este estudio (TABLA 10) fueron 15, las cuales afectaron a 8 pacientes adultos, afectando al sistema nervioso central con cefaleas intensas, convulsiones, neuritis óptica, “stroke-like” y un caso de leucoencefalopatía, que presumiblemente habría producido el fallecimiento del paciente. También se registró a nivel pulmonar un caso de pneumonitis por Metotrexato.

TABLA 10: RAM a Metotrexato.

Total de los pacientes					
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)	
				Total	Adultos
SNC	14	93,3	8	9,2	29,6
Respiratorias	1	6,7	1	1,1	3,7

SNC: Sistema nervioso central.

Aunque todos los pacientes de este estudio recibieron Metotrexato, en la fase M del protocolo de tratamiento de la enfermedad (Anexo, Figuras 1 y 2), sólo se registraron RAM en los pacientes adultos con una incidencia de RAM por Metotrexato de 29,6%.

Es bastante frecuentes la aparición de cefaleas intensas después de la administración de Metotrexato por vía IT, probablemente porque éste produce aracnoiditis que es una irritación de las membranas que cubren el sistema nervioso central (Medscape, 2006). También pueden presentarse convulsiones y neuritis óptica por este mismo mecanismo ya que pueden dañarse las fibras nerviosas e irritar el nervio óptico. Se presume que los pacientes pediátricos, en especial los más pequeños, no son capaces de manifestar la sintomatología de la cefalea por lo que se desconoce su real incidencia.

El caso de reacción adversa descrito como “stroke-like” producido por el Metotrexato en un paciente adulto, corresponde a una condición caracterizada por confusión, descoordinación, estupor, pérdida de la conciencia y convulsiones, que se produce en episodios que se repiten. La caracterización de esta reacción fue descrita en el paciente por interconsulta realizada por el neurólogo.

La leucoencefalopatía que se produjo en un paciente adulto, después de la administración de la quimioterapia IT con Metotrexato tuvo una incidencia global de 1,1% en el total de los pacientes, mientras que su incidencia en los pacientes adultos fue de 3,7%. Este trastorno se manifiesta con confusión mental, temblores, ataxia, irritabilidad y somnolencia, la que raramente progresa al coma y la muerte. En el caso de este paciente, fue planteado por el especialista como una de las probables causas de muerte.

También se detectó un caso de pneumonitis causada por Metotrexato, después de su administración por vía IV, lo que dio una incidencia de 1,1% del total de los pacientes y 3,7% entre los pacientes adultos. La literatura describe que dentro de las complicaciones pulmonares causadas por el Metotrexato la incidencia de pneumonitis es del 7% de los pacientes, de los cuales el 25% cursan con una insuficiencia respiratoria que resulta fatal (Massin, F. *et al*, 1990), lo que puede ocurrir con dosis por vía IV o IT (Martins da Canha, A. *et al*, 1990).

Las manifestaciones de pneumonitis por Metotrexato comúnmente incluyen fiebre, tos seca, disnea, dolor en el pecho, hipoxemia (que puede llegar a ser severa) y evidencias radiológicas de infiltrados pulmonares (Medscape, 2006).

RAM a Mercaptopurina

La 6-Mercaptopurina es un antimetabolito análogo de la purina, es específica de la fase S del ciclo celular. Actúa mediante la activación en los tejidos y puede inhibir la síntesis de DNA, con menor efecto sobre la de RNA. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y atraviesa la barrera hematoencefálica, pero no en cantidades suficientes para tratar la infiltración de blastos en el sistema nervioso central. Su unión a las proteínas es baja (20%). Se metaboliza en el hígado y se degrada por la xantinaoxidasa. Se elimina por vía renal en forma inalterada (Medscape, 2006).

La hepatotoxicidad causada por este fármaco se manifiesta por colestasis, ascitis, encefalopatía hepática y concentraciones elevadas de las enzimas hepáticas, usualmente asociadas a necrosis hepática y fibrosis severa. En algunos casos la hepatotoxicidad ha sido asociada con anorexia y diarrea. Estos efectos adversos no son dependientes de la dosis del medicamento.

En este estudio se registraron un total de 8 RAM a este medicamento cuando es utilizado en la etapa previa a la fase de mantención, con una incidencia mayor en adultos que en niños (7 en adultos y 1 en un paciente pediátrico) (TABLA 6).

Todas las RAM registradas para Mercaptopurina correspondieron a hepatotoxicidad, un caso probablemente ocasionó la muerte del paciente, ya que no recuperó su función hepática normal y evolucionó hasta una insuficiencia hepática, la cual fue letal. La incidencia de RAM letales por 6-Mercaptopurina de 1,1%.

En diversos estudios con pacientes adultos y pediátricos portadores de leucemia, se encuentra una incidencia de hepatotoxicidad durante el tratamiento con 6-Mercaptopurina del 6% aunque en el 40% de los pacientes que recibían el medicamento se encontró ictericia.(Medscape, 2006). En el presente estudio la incidencia de hepatotoxicidad fue mayor (9,2%).

En adultos la incidencia de hepatotoxicidad fue muchísimo mas alta que en niños (25,9% vs 1,7%). La razón de esto sería que los niños estarían más protegidos contra la toxicidad hepática de algunos fármacos que los adultos (Cruz, M. *et al.* 1997).

RAM a la combinación de Metotrexato y 6-Mercaptopurina por vía oral.

En la TABLA 11 se consideraron las RAM que se produjeron por los medicamentos Metotrexato y 6-Mercaptopurina cuando se administran de manera conjunta, es decir en la etapa de mantención del protocolo de tratamiento de LLA (ANEXO, Figuras 1 y 2).

TABLA 11: RAM a la combinación de Metotrexato mas 6-Mercaptopurina por vía oral

Total de los pacientes				
Descripción	n	%RAM	pac. afectados	Incidencia (%)
Hepáticas	4	57,1	3	3,4
G.I.	3	42,9	3	3,4
Niños (menores de 15 años)				
G.I.	2	100	2	7,4
Adultos (mayores de 15 años)				
Hepáticas	4	66,7	3	11,1
G.I.	2	33,3	2	7,4

G.I.: gastrointestinales.

El Metotrexato se administra vía oral en dosis bajas una vez a la semana y la 6-Mercaptopurina vía oral diariamente.

El Metotrexato en dosis bajas y por largos periodos de tiempo se ha asociado a hepatotoxicidad que puede llegar a ser severa, debido a su implicancia en el desarrollo gradual y silente de esteatosis, fibrosis progresiva y cirrosis, por esto debe ser monitorizado constantemente, mas aun cuando se administra en conjunto con otro hepatotóxico (Medscape,

2006). La intensidad del daño hepático guarda una relación directa con la duración del tratamiento, a la vez que se relaciona de forma inversa con la duración del intervalo entre las dosis, de forma que la incidencia de hepatopatía tóxica es muy baja en los pacientes que reciben una dosis acumulada inferior a 2 g (Moreno, R. 2002).

El desarrollo de cirrosis es silente, sin manifestaciones clínicas y bioquímicas, y la biopsia es el único método seguro para establecer un diagnóstico de certeza. La importancia radica en que la fibrosis tiende a regenerar cuando se suspende el tratamiento con Metotrexato (Moreno, R. 2002).

En este estudio la hepatotoxicidad tuvo una incidencia de 3,4%, siendo mayor en adultos que en niños (TABLA 6).

Las alteraciones gastrointestinales producidas por esta combinación de fármacos fueron gastritis en 75% (n=3) de los casos y esofagitis péptica en el 25% (n=1) de los casos. Este caso fue catalogado como una RAM grave, pero evolucionó favorablemente luego de la suspensión del tratamiento por un periodo de tiempo. Tuvo una incidencia de 1,1% de los pacientes.

RAM a Corticoides

En los protocolos de tratamiento de LLA (Anexo, Figuras 1 y 2) se utilizan los Corticoides Prednisona y Dexametasona. La Prednisona es un potente glucocorticoide sintético con escasa acción mineralocorticoide, para una equivalencia oral en mg posee una potencia antiinflamatoria de 4 y una retención sódica de 0,8 (comparado con la hormona natural, el cortisol con potencia antiinflamatoria de 1 y retención de sodio de 1). La Dexametasona es

mucho mas potente y posee una potencia antiinflamatoria de 30 y retención de sodio de cero.(Florez, J. 1997).

Los corticoides son derivados de las hormonas de la corteza suprarrenal y difunden a través de las membranas celulares y forman complejos con receptores citoplasmáticos específicos. Actúan sobre el sistema inmune por diversos caminos, reduciendo el número y activación de eosinófilos, desencadenando la apoptosis de los mismos, y disminuyendo algunos de sus factores quimiotácticos, que incluyen las IL-3, IL-5, GM-CSF, eotaxina, entre otros. También reducen la proliferación de linfocitos T, e inducen la apoptosis de éstos, al disminuir la acción de la IL-2, principal factor trófico de estos. Además atenúan la permeabilidad capilar y la secreción de mucus. Por estas acciones son utilizados en los trastornos mieloproliferativos (Newton R., 2000)

Se registraron 8 RAM a corticoides, que afectaron el metabolismo del paciente y correspondieron a hiperglicemia, con una incidencia de 5,8% (TABLAS 6 y 12). En cuanto a las alteraciones gastrointestinales, éstas correspondieron a gastritis con una incidencia de 2,3%.

TABLA 12: RAM a Corticoides.

Total de los pacientes				
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)
G.I.	2	25	2	2,3
Metabólicas	6	75	5	5,8

G.I.: gastrointestinales

Todos los pacientes desarrollaron algún grado de Síndrome de Cushing, el que tuvo duración variable.

RAM a Citarabina (Ara-C).

La citarabina es específica de la fase S del ciclo de división celular. El trifosfato de citarabina se activa en los tejidos y produce inhibición de la síntesis de DNA con poco efecto en la síntesis de RNA y proteínas. Es un potente inmunosupresor. Su unión a las proteínas es baja (15%). Su metabolismo consiste en la desaminación rápida en sangre y tejidos, en especial en el hígado. Se elimina por vía renal, menos de 10% en forma inalterada (Medscape, 2006).

Las RAM por citarabina que afectaron al SNC correspondieron a temblores, confusión y pérdida momentánea de la conciencia; las dermatológicas implicaron la aparición de rash cutáneo en todo el cuerpo y la reacción gastrointestinal correspondió a un caso de epigastralgia (TABLA 13).

TABLA 13: RAM a Citarabina (Ara-C).

Total de los pacientes				
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)
SNC	2	28,6	2	2,3
Dermatológicas	4	57,1	4	4,6
G.I.	1	14,3	1	1,1

SNC: sistema nervioso central; GI: gastrointestinal

RAM a Vincristina

La Vincristina es un antineoplásico que pertenece a la familia de los alcaloides de la vinca, su acción es específica de la fase M del ciclo celular, deteniendo la división celular en metafase, por su unión irreversible a los microtúbulos del huso mitótico, y también interfiere el metabolismo de los aminoácidos. Se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal y biliar. Su unión a las proteínas es elevada (75%).

El efecto adverso mas limitante de la Vincristina es su neurotoxicidad, la cual puede ser muy severa en algunos pacientes.

Los efectos neuromusculares ocurren en una secuencia en que primero se produce daño sensorial y parestesias, seguido de dolor neuropático y dificultades motoras después de varias dosis del fármaco. La manifestación mas frecuente es sensimotora y corresponde a la neuropatía periférica.

La Vincristina no solo produce toxicidad a nivel del SNC, sino que también en el sistema nervioso autónomo, pero es menos frecuente que las neuropatías. Los efectos autonómicos comúnmente incluyen constipación severa, por lo que se recomienda el uso profiláctico de laxantes y enemas (Medscape, 2006).

Las alteraciones al SNC encontradas en este estudio corresponden a neuropatías (n=3) y convulsiones (n=1), la dermatológica corresponde a un caso de flebitis química y la gastrointestinal a constipación severa.

La incidencia local de neuropatías por Vincristina es de 3,4% (TABLA 14) mientras que la bibliografía reporta una incidencia del 7%. (Budd, G. *et al.* 1995).

TABLA 14: RAM a Vincristina

Total de los pacientes				
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)
SN	4	66,7	4	4,6
Dermatológicas	1	16,7	1	1,1
G.I.	1	16,7	1	1,1

SN: sistema nervioso; GI: gastrointestinal

RAM a Antraciclinas

La Doxorubicina y Daunorrubicina son glucósidos del tipo antraciclinas obtenidos de *Streptomyces*, son específicos de la fase S del ciclo de división celular. Su actividad antineoplásica implica unión al DNA al intercalarse entre los pares de bases e inhibición de la síntesis de DNA y RNA por desorden del molde e interferencia estérica (Medscape, 2006).

La cardiotoxicidad antraciclínica tiene varias presentaciones clínicas:

- Cardiotoxicidad aguda: ésta ocurre durante su administración en bolo u horas después, y consiste principalmente en taquiarritmias supraventriculares; los cambios ECG que ocurren más comúnmente incluyen disminución del voltaje del complejo QRS, diversas anomalías inespecíficas del segmento ST-onda T y extrasístoles auriculares y ventriculares; rara vez ocurren arritmias ventriculares fatales. Estos efectos son, por lo general, transitorios y ocurren en hasta un 40% de los pacientes; no parecen ser dependientes de la dosis o del esquema ni estar relacionados con el desarrollo de miocardiopatía posterior; por lo general, no son una indicación para detener el tratamiento con antraciclinas. El síndrome de pericarditis-miocarditis y la disfunción aguda del ventrículo izquierdo son trastornos raros y pueden provocar la muerte súbita como resultado de una arritmia, infarto miocárdico o disfunción aguda del ventrículo izquierdo.

- Cardiotoxicidad crónica: Es sin duda la más importante; se debe principalmente al desarrollo de una miocardiopatía degenerativa dependiente de la dosis que puede culminar en un insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); se presenta hasta 30 meses posterior a la administración de la última dosis con un pico a los 3 meses de ésta. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de otras formas de insuficiencia cardíaca: taquicardia sinusal, taquipnea, disnea, cardiomegalia, edema periférico y pulmonar, hepatomegalia, congestión venosa, derrame pleural

y signos de bajo gasto; usualmente la insuficiencia es izquierda o biventricular; no obstante, se ha descrito la disfunción del ventrículo derecho selectiva; la mortalidad de los pacientes que presentan datos de insuficiencia cardíaca según las series oscila entre el 25 y el 60 (la supervivencia es menor cuando se presenta dentro de las cuatro semanas que siguen a la finalización de la quimioterapia). Sin embargo, en el momento actual la mayoría de los pacientes pueden ser estabilizados con un tratamiento farmacológico intenso que incluya inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y posiblemente betabloqueadores.

- Cardiotoxicidad tardía: esta comprende descompensaciones tardías de enfermos que se han recuperado de una cardiotoxicidad subaguda o insuficiencia cardíaca de novo, 6 a 20 años después de la terapia antraciclínica;

No se ha establecido el mecanismo exacto de la cardiotoxicidad por antraciclinas, aunque se han propuesto numerosas hipótesis como disfunción adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas y de citocinas (TNF, IL-2, etc.); entre ellas, la formación de radicales libres; que serían responsables de la alteración del ADN y de la peroxidación lipídica, potenciada por la ausencia en los tejidos cardíacos, a diferencia de otros tejidos humanos, de cantidades suficientes de catalasas, además de los niveles disminuidos de la enzima glutatión peroxidasa. La cardiotoxicidad es causada también por interacciones con ciertos fosfolípidos, como la cardiolipina, cuya máxima concentración se encuentra en la membrana mitocondrial, resultando una inhibición de la fosforilación oxidativa y por ello de la formación de ATP; el resultado de la ruptura del retículo sarcoplásmico y los efectos directos del metabolito doxorubicinol causan alteraciones en el transporte del calcio. En las células expuestas al fármaco crónicamente se producen alteraciones en las proteínas contráctiles que incluyen disminución en la síntesis de

actina alfa y en la producción de cadenas pesadas de miosina. Por la importancia y frecuencia de uso de estos fármacos en el tratamiento de diversas neoplasias y por la incidencia elevada de toxicidad cardíaca grave, se han propuesto varios métodos para la detección preclínica de esta complicación, dada la gran variabilidad interindividual en la tolerancia cardíaca a las antraciclinas que limita la utilidad de restringir la dosis total acumulada a 500 mg/m².

La mejor prevención de la toxicidad cardíaca por antraciclinas es la limitación de dosis; se han ensayado varios agentes cardioprotectores entre los que se incluyen el uso de depuradores de radicales libres (vitamina C y E, N-acetilcisteína), cuya utilidad clínica está poco clara. La doxorubicina liposomal MPEG es una formulación encapsulada en liposomas, que evita su reconocimiento y absorción por parte del sistema fagocítico mononuclear resultando en una reducción del suministro inespecífico del fármaco a los tejidos normales y de los elevados picos que alcanza el fármaco libre en el plasma, responsables de la toxicidad; al mismo tiempo, la formulación liposomal puede conseguir el acceso a los tumores con especificidad aumentada y una vez allí, los liposomas la liberan en las células malignas sin afectar a los tejidos normales; existen indicios de que ésta es menos cardiotóxica El Dexrazoxano, un lípido soluble que ha demostrado ejercer un efecto cardioprotector al detener la formación de radicales hidroxilo, aparentemente sin afectar a la eficacia antitumoral (Calzas, J. *et al.* 1998).

En este estudio se registró una cardiotoxicidad por Antraciclinas de 2,3% (TABLA 15).

TABLA 15: RAM a Antraciclinas

Total de los pacientes				
Descripción	n	%RAM	n pac. afectados	Incidencia (%)
Cardíacas	2	66,7	2	2,3
Dermatológicas	1	33,3	1	1,1

RAM menos frecuentes**RAM a Vancomicina**

La Vancomicina es un antibiótico bactericida que interfiere con la síntesis del péptidoglicano de la pared celular de los microorganismos gram (+) en multiplicación, y en menor grado interfiere con la síntesis del RNA citoplasmático.

Las reacciones adversas incluyen el síndrome de hombre rojo (prurito, rash eritematoso o maculopapular que involucra la cara , cuello y parte superior del tórax) asociado a hipotensión el cual ha sido atribuido a la infusión rápida o dilución inadecuada del antibiótico.

Otros efectos menos frecuentes son: anemia, trombocitopenia, tromboflebitis, encefalopatía y dermatosis.

Se registraron 4 RAM a este medicamento en 3 pacientes que corresponde al 3,1% de total de las reacciones, y da una incidencia de 10%. Todas correspondieron a manifestaciones dermatológicas con rash maculo eritematoso en la cabeza y el cuello. Las reacciones de hipersensibilidad a la Vancomicina ocurren en alrededor del 5 a 10% de los pacientes que la reciben (Medscape, 2006).

RAM a Cotrimoxazol

El Cotrimoxazol es una combinación de sulfametoxazol mas trimetoprim. El sulfametoxazol es una sulfamida bacteriostática de amplio espectro, es análogo estructural del ácido aminobenzoico (PABA) y bloquea la síntesis del ácido dihidrofólico lo que disminuye la cantidad de ácido tetrahidrofólico metabólicamente activo, cofactor en la síntesis de purinas, timidina y DNA. Las bacterias sensibles son aquellas que han de sintetizar ácido fólico. El trimetoprim se une a la enzima bacteriana dihidrofolato reductasa inhibiéndola. El trimetoprim ejerce su efecto en un estado de la biosíntesis de folato inmediatamente posterior al estado en el que actúa el sulfametoxazol. Se produce una acción sinérgica entre ambos por la inhibición de la producción de tetrahidrofolato en dos pasos secuenciales de su biosíntesis. Se metaboliza en el hígado, sobre todo por acetilación a metabolitos inactivos que retienen la toxicidad del producto original (Medscape, 2006).

Este medicamento se utiliza en todos los pacientes como tratamiento profiláctico de la infección por *Pneumocystis carinii* que es un patógeno oportunista y que causa infecciones en pacientes inmunodeprimidos como neumonía y meningitis.

En este estudio se registraron 3 RAM a Cotrimoxazol (2,3% del total de las RAM), 2 del tipo dermatológica con rash urticarial con prurito, y 1 que cursó con intolerancia al medicamento.

El Cotrimoxazol produce diversas reacciones adversas, las mas frecuentes son las gastrointestinales y las de hipersensibilidad que afectan a la piel, otras menos frecuentes son las hematológicas y las reacciones anafilácticas que son debidas a la sulfa y ocurren en menos del 0,5% de la población (Florez J., 1997; Mc Evoy G., 1998).

RAM a Tietilperazina

La tietilperazina es un derivado de la fenotiazina, posee acción antiemética y antivertiginosa al actuar sobre la zona bulbar quimiosensible y sobre el centro del vómito propiamente dicho. De esta manera, previene y evita todas las náuseas y vómitos, así como los vértigos de origen central y vestibular o laberíntico. Luego de su administración oral, se absorbe bien a partir del tracto gastrointestinal, experimentando un extenso metabolismo; sólo el 3% aproximadamente de la dosis se excreta por la orina en forma inalterada (Medscape, 2006).

Algunas reacciones adversas a este fármaco y que ocurren en menos del 10% de los pacientes son: la aparición de hipotensión postural, arritmias, depresión respiratoria y leucopenia. Otras reacciones menos graves son somnolencia y serostomía. Sin embargo las reacciones extrapiramidales son numerosas, como por ejemplo, diskinesias agudas (de mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, lo que explicaría la restricción de su uso) y diskinesias tardías (inclusive al terminar el tratamiento), acaticia, parkinsonismo (con mayor probabilidad de aparición en adultos y ancianos), galactorrea y ginecomastía, amenorrea e impotencia sexual (Florez, J. 1997).

Se registraron 2 RAM a Tietilperazina, las dos en pacientes adultos y que afectaron al SNC como efectos extrapiramidales (temblores). Registró una incidencia de 7,4%.

Se registraron otras RAM a medicamentos que se dieron en forma aislada en algunos pacientes. Una RAM a Cloxacilina que fue de tipo dermatológica y cursó con rash urticarial pruriginoso. Una RAM a Rifampicina que se manifestó como una intolerancia gástrica y fue de tipo moderada. Una RAM a Etopósido que fue grave porque cursó con una reacción anafiláctica. Una RAM a Ciclofosfamida que se manifestó como disuria y fue catalogada como leve. Una

RAM a Ceftriaxona del tipo alérgica con un exantema maculopapular. Se registró una RAM a Tramadol que produjo intolerancia gástrica en un paciente adulto.

Un caso especial fue una sospecha de RAM a Fenitoína, que afectó al SNC como alteración del lenguaje y la coordinación, la cual fue catalogada como grave por el neurólogo, pero que es dudosa ya que la paciente, adulta, recibía ciclos de quimioterapia intratecal, lo que también puede haber sido la causa de estos trastornos.

Órganos y Sistemas afectados por las RAM.

El detalle de estos datos se observa en la TABLA 16.

TABLA 16: Órganos y sistemas afectados por las RAM.

Órganos Afectados	Niños		Adultos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Piel	24	40,7	11	15,9	35	27,3
Anafilac.	22	37,3	7	10,1	29	22,7
SN	2	3,4	20	33,4	22	17,2
Hígado	5	8,5	13	18,4	18	14,1
S. Dig.	3	5,1	11	15,9	14	10,9
Metab.	2	3,4	4	5,8	6	4,7
CV	1	1,7	1	1,4	2	1,6
Riñón	0	0	1	1,4	1	0,8
Pulmón	0	0	1	1,4	1	0,8

Anafilac: reacciones anafilácticas; SN: sistema nervioso; S.Dig: sistema digestivo; Metab: metabolismo; CV: cardiovasculares

Como se observa en la TABLA 16, en los niños fueron más frecuentes las RAM que afectaron a la piel y las anafilácticas, lo que en gran medida se debe a las RAM a L-Asparaginasa, Erwinasa y P-Asparaginasa, las que tienen una alta incidencia de reacciones alérgicas.

Teóricamente cualquier fármaco puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad, pero las sustancias con peso molecular inferior a 5.000 daltons tienen escaso valor antigénico ya que el sistema inmune sólo excepcionalmente es capaz de responder a sustancias de bajo peso molecular. Los antígenos farmacológicos con capacidad alérgica *per se*, es decir, completos, serían por ejemplo las proteínas heterólogas, enzimas u hormonas, que son capaces de inducir por sí mismas respuestas de tipo IgE o IgG. Sin embargo la mayoría de medicamentos son de bajo peso molecular, de menos de 1.000 daltons. Algunos fármacos pueden actuar como haptenos, uniéndose a proteínas transportadoras y dando lugar a una respuesta inmune.

Los signos y síntomas que sugieren un riesgo vital en el curso de una reacción anafiláctica incluyen: estridor, dificultad respiratoria, hipotensión, arritmia cardíaca, shock, convulsiones, pérdida de conciencia. En una anafilaxia los síntomas varían de acuerdo a la vía de penetración del alérgeno, en este caso el fármaco. Cuando penetra por vía parenteral predominan los problemas cardiovasculares, la hipotensión y el shock. Sin embargo, cuando se ingieren parecen predominar el edema labial, facial y laríngeo y la dificultad respiratoria. Para tratar estos síntomas, se puede utilizar Adrenalina, corticoides, antihistamínicos, glucagón y broncodilatadores (Giner, M. 2002)

En el Hospital Clínico Regional Valdivia, para tratar el shock anafiláctico, se utiliza Hidrocortisona y Clorfenamina por vía I.V.

En la TABLA 16 se observa que las RAM que afectaron al hígado fueron mucho mas frecuentes en adultos que en niños y se atribuye al uso concomitante de múltiples fármacos y a los efectos indirectos de otras patologías asociadas. El riesgo se asocia a reacciones dependientes de la dosis, debido a alteraciones en la biodisponibilidad y en el metabolismo de los fármacos. La gravedad de la lesión hepática por medicamentos aumenta con la edad, siendo la hepatotoxicidad

mucho más rara en niños, ya que éstos metabolizan los fármacos con mayor rapidez debido al incremento de las vías metabólicas oxidativas (Moreno, R. 2002).

En adultos hubo mayor neurotoxicidad, lo que se relaciona al uso del Metotrexato y Citarabina.

Duración de las RAM.

El detalle de estos datos se observa en la TABLA 17.

TABLA 17: Frecuencia de la duración de las RAM.

Edad	Duración de las RAM					
	<1 día		1-5 días		>5 días	
	n	%	n	%	n	%
Niños	36	61	12	20,3	11	18,7
Adultos	16	23,2	20	30	33	47,8
Total	52	40,6	32	25	44	34,4

En niños se registró mayor porcentaje de RAM que duraron menos de un día, ya que en este grupo de pacientes se registraron mayor cantidad de reacciones anafilácticas. En adultos sucede lo contrario, registrándose mayor cantidad de RAM que tuvieron larga duración, lo que sería atribuible a la hepatotoxicidad por fármacos y a las reacciones neurológicas causadas por los medicamentos.

Evolución de las RAM.

Con respecto a la evolución de las RAM y considerando el total de éstas (n=128) se obtuvo que: un 17,2% (n=22) tuvo resolución espontánea, un 40,6% (n=52) necesitó tratamiento, un 11,7% (n=15) necesitó suspensión de la administración del fármaco, un 2,3% (n=3) tuvo una

mala evolución, mientras que el 28,1% de éstas (n=36) necesitó suspensión de la administración de fármaco y tratamiento.

TABLA 18: Frecuencia de la evolución de las RAM.

Edad	Evolución de las RAM									
	1		2		3		4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Niños	2	3,4	20	33,9	5	8,5	1	1,7	31	52,5
Adultos	20	30	32	46,4	10	14,5	2	2,9	5	7,2
Total	22	17,2	52	40,6	15	11,7	3	2,3	36	28,1

1: Resolución espontánea; 2: Necesitó tratamiento; 3: Suspensión de la administración del fármaco; 4: Mala evolución; 5: Necesitó tratamiento y suspensión del fármaco

En la TABLA 18 se observa que un gran porcentaje de las RAM en adultos tuvo resolución espontánea, esto se atribuye a las reacciones de hepatotoxicidad y las neurotóxicas, que, aunque sean catalogadas como graves, la mayoría no tiene tratamiento y tienen relativo buen pronóstico.

En los pacientes pediátricos la mayoría de las RAM tuvo tratamiento, además de la suspensión del medicamento, esto es lo que sucedió con las reacciones alérgicas a L-Asparaginasa y sus derivados.

Hubo dos RAM en adultos que tuvieron mala evolución y que probablemente provocaron la muerte de los pacientes, una relacionada con 6-Mercaptopurina y otra con Metotrexato.

En los niños hubo una RAM relacionada a diabetes secundaria por uso de corticoides, que tuvo mala evolución, ya que el paciente persistió con diabetes por lo que se le instauró un tratamiento con insulina.

CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES

- La realización de este estudio permitió conocer la incidencia local de algunas RAM que ocurren durante el tratamiento de la LLA, las que no son despreciables dada la alta frecuencia con que se producen.
- La Leucemia Linfoblástica Aguda es una patología potencialmente curable, especialmente en los niños, por lo cual la caracterización y descripción de los efectos adversos producidos por los medicamentos antineoplásicos y otros, utilizados en su tratamiento, es fundamental para ayudar a definir las conductas a seguir frente a este tipo de eventos y así asegurar que los tratamientos logren los fines propuestos, tratando de optimizar la terapia, tanto en el aspecto clínico como económico, considerando que la aparición de RAM aumenta la estadía hospitalaria y los costos del tratamiento no solo de esta leucemia, sino de todos los cánceres y todas las patologías.
- Durante Enero de 2000 y Junio de 2004 en los pacientes tratados por LLA, se produjeron 128 sospechas de RAM, las que afectaron a la mayoría de los pacientes en tratamiento y en especial a los adultos.
- Se registró una significativa mortalidad presumiblemente por RAM y una alta incidencia de RAM graves, las que en su mayoría afectaron a los niños.

- Los fármacos mas frecuentemente implicados en las RAM fueron la L-Asparraginasa y el Metotrexato. El órgano mas afectado fue la piel. La mayoría de las reacciones duraron menos de un día y gran parte de las RAM necesitó tratamiento.

- Este trabajo pretende crear la inquietud sobre la incidencia local de las RAM para que en el futuro se realice esta misma metodología en otras patologías neoplásicas, e incluso en cualquier patología. Además de incentivar las instancias para contar con una mayor disponibilidad de profesionales Químicos Farmacéuticos para el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes y la detección oportuna de las RAM y su notificación a través de la implementación de programas de farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASHP Guidelines on Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:417-9.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potencial adverse drug events. *JAMA* 1995;274:29-34.
3. Billett A, Carls A, Gelber R, Sallan S. Allergic reactions to Erwinia asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to Escherichia coli asparaginase. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1):201-6.
4. Bronfman, L. (2002) Leucemia Linfoblástica Aguda. En: Ministerio de Salud de Chile. Protocolos Nacionales, Programa de Drogas Antineoplásicas del Adulto. 47-57. Santiago, Chile.
5. Budd G., Green S., O'Brian S., Martino S., Abelhoff M., Rinehart J., Hahn R., et al. Short course FAC-M versus 1 year of CMFVP in node-positive, hormone receptor-negative breast cancer: an intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 831-839.
6. Burke A. 2000. Adverse Drug Reactions. www.NursingCeu.com.
7. Calzas J, Lianes P, Cortes-Funes 1998. H.Heart pathology of extracardiac origin. VII. Heart and neoplasms. *Rev Esp Cardiol.* Apr;51(4):314-31.
8. Campbell B, Myriam, Ferreiro C., Myriam, Tordecilla C., Juan et al. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. *Rev. chil. pediatr.*, jul. 1999, 70:4, p.288-293.
9. Cruz M, Peiré MA. Algunas peculiaridades de la farmacoterapia en el período neonatal. *Arch Pediatr* 1997; 48: 164-170.

10. Datos estadísticos para la provincia de Valdivia de Leucemia Linfoblástica Aguda. Laboratorio de Hematología "R. Virchow". Hospital Clínico Regional Valdivia. Chile.
11. Dellinger CT, Miale TD. Comparison of anaphylactic reactions to asparaginase derived from *Escherichia coli* and from *Erwinia* cultures. *Cancer*. 1976 Oct;38(4):1843-6.
12. Departamento de estadísticas e información de Salud; Ministerio de Salud, Chile: Mortalidad por tumores malignos según Servicio de Salud, Chile 2002.
13. Ettinger LJ, Ettinger AG, Avramis VI, et al, "Acute Lymphoblastic Leukemia: A Guide to Asparaginase and Pegaspargase Therapy," *BioDrugs*, 1997, 7:30-9.
14. Finley, S. R. (2001) Haematologic Malignancies. En: Koda-Kimble, M. A. 7ª Ed. Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs. 88-1 – 88-2. Vancouver, Washington.
15. Giner M. (2003). Actitud a seguir ante una sospecha de alergia a fármacos. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría.
16. Gruchalla RS. 2000. Clinical assessment of drug - induced disease. *Lancet*; 356: 1505 - 11.
17. Gutiérrez, J. (1997) Leucosis Aguda Linfoblástica del Adulto. En: Osorio, G. 2ª Ed. Hematología, Diagnóstico y Terapéutica. 240-261. Santiago, Chile.
18. Hepler C, Strand M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-43.
19. Hoelzer, D. F. (1991) Diagnosis and Treatment of Adult Acute Lymphocytic Leukemia. En: Wiernik, P., Canellos, G. P., Kyle, R. A., Shaffer, Ch. A. 2ª Ed. Neoplastic Disease of the Blood. 253-274. Edinburgh.
20. Holland EG, Degruy FV. 1997. Drug - Induced Disorders. *Am Fam Physiciaan*; 56 (7): 1781 - 8, 1791 - 2.

21. Igea JM, Fernández M, Lázaro M. 1997. Reacciones pseudoalérgicas durante la anestesia general. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín*; 12 (3): 139 - 54.
22. Johnson JA, Bootman. Drug-related morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1995;155:1949-56.
23. Lake DF, Akporiaye ET, Hersh EM. 2001. Immunopharmacology. In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 959 - 86. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
24. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998;279:1200-5.
25. Macintyre, J., Cuthbert, M., Mouldsdale, H. (2004) How Pharmacists report adverse drugs reactions at the Edinburg Cancer Centre. *The Pharmaceutical Journal*, 273, 227 - 229.
26. Martins da Canha A., Bartsch C., Gadner H. Acute respiratory failure after intrathecal methotrexate administration. *Pediatr. Hematol. Oncol* 1990; 7:189-192
27. Massin F., Coudert, B., Marot J., Foucher P., Camus P., Jeannin L. Methotrexate pneumonitis. *Rev. Mal. Respir.* 1990; 7:5-15.
28. Mc Evoy G. (ed) (1998). Drugs Informations. 40° Ed. American Hospital Formulary Service, Bathesda
29. MEDSCAPE, Drug reference, en <http://www.medscape.com>
30. Morales, D., Mart, E., Ruiz, A., Morgado C., *et al.* Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev. chil. infectol.*, 2002, vol.19 supl.1, p.S42-S45.
31. Moreno R. (2002) Hepatotoxicidad por fármacos. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid.60-71
32. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998 Aug;28(2):97-113.

33. Muro V., Martínez-López I., Puigventós F. Identificación y Evaluación de Reacciones Adversas a Medicamentos a Través del Sistema de Codificación Cmbd Del Hospital Son Dureta. *Rev. Cub. Med.*, 2003, 6;4-9.
34. Newton R. (2000) Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*;55:603-613.
35. PR. Manual Merck 1996. Ed Ltda. Nueva de Lyon. 1658-1699. Madrid, España.
36. Rawlins M., Thompson J. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press; 1977; 10.
37. Ríos, E. (1997) Leucosis Linfoblástica Aguda Infantil. En: Osorio, G. 2ª Ed. Hematología, Diagnóstico y Terapéutica. 262-286. Santiago, Chile.
38. Saldaña A., Arraigada F., Pinilla E., *et al.* Seguimiento De Reacciones Adversas a Medicamentos en la Unidad de Oncología del Hospital Roberto del Río (2004).
39. Salgado, C., Becker, A., Beresi, V., Quintana, J. (2002) Protocolo de Estudio y Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Infantil. Santiago, Chile.
40. Steegmann, J. L., Granados, E., Olmeda, F. (1998) Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica. En: Fernández-Rañada, J. M. 2ª Ed. Terapia en Oncohematología. 51-85. Madrid, España.

ANEXO

PROTOCOLO TRATAMIENTO PINDA 96 LLA.

Protocolo I Fase 1

Nºdia tto	8	12	15	18	21	22	23	24	25	27	29	30	31	33
Daunorubicina 30 mg/m²														
Vincristina 1,5 mg/m²														
Asparraginasa 5000 UI/m²														
Prednisona 60 mg/m²														

Protocolo I Fase 2

Nºdia tto	36	38	39	40	41	45	46	47	48	52	53	54	55	59	60	61	62	63	64	
Ciclofosfamida 1000 mg/m² IV																				
Citarabina 75 mg/m² IV																				
Mercaptopurina 60mg/m² VO																				
Mesna 400 mg/m²/dosis																				

Protocolo M

Nºdia tto	1	8	9	22	23	36	37	50	51	57
Leucovorina según clearance										
Metotrexato 200 mg/m²/d IV 1800 mg/m² IC										
Mercaptopurina 25 mg/m² VO										
Metotrexato 15 mg IT										
Citarabina 50 mg IT										

FIGURA 1

Protocolo II

Nº día tto	Fase 1							Fase 2						
	1	8	11	15	18	21	22	29	36	38	39	40	41	45
Doxorubicina 30 mg/m ² IV														
Vincristina 1,5 mg/m ² IV														
Asparaginasa 10000 UI/m ²														
Dexametasona 10mg/m ² /dia														
Ciclofosfamida 1 gr/m ² IV														
Citarabina 75 mg/m ² /dia IV														
Mesna 400mg/m ² /dosis														
Tioguanina 60 mg/m ² /dia														

Mantención**Rama A**

Nº días tto	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	70
Metotrexato 20 mg/m ² VO	1 vez x sem										
Mercaptopurina 50 mg/m ² /dia VO	todos días										

Mantención**Rama B**

Nº días tto	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	70
Metotrexato 20 mg/m ² VO	1 vez x sem										
Mercaptopurina 50 mg/m ² /dia VO	todos días										
Dexametasona 6 mg/m ² /dia											
Vincristina 1,5 mg/m ² /dia											

CONTINUACIÓN FIGURA 1

PROTOCOLO TRATAMIENTO PNDA 2000 LLA

Protocolo I Fase 1

Nº día tto	8	15	22	23	25	29	31	33	36	38	40
Daunorubicina 40 mg/m ²											
Vincristina 1,4 mg/m ²											
Asparaginasa 10.000 UI											
Prednisona 60 mg/m ²											

Protocolo I Fase 2

Nº día tto	43	50	51	52	53	57	58	59	60	64	65	66	67	71	72	73	74
Ciclofosfamida 1000 mg/m ² IV																	
Citarabina 75 mg/m ² IV																	
Mercaptopurina 60mg/m ² VO																	
Metotrexato 15 mg IT																	
Citarabina 50 mg IT																	

Protocolo M

Nº día tto	1	8	9	22	23	36	37	50	51	57
Leucovorina ver tabla 1										
Metotrexato 1 gr/m ² IV										
Mercaptopurina 25 mg/m ² VO										
Metotrexato 15 mg IT										
Citarabina 50 mg IT										

FIGURA 2

Protocolo II

Nº día tto	Fase 1						Fase 2											
	1	8	11	15	18	21	22	29	36	37	38	39	40	46	47	48	49	50
Doxorubicina 30 mg/m² IV		■		■			■	■										
Vincristina 1,4 mg/m² IV		■		■			■	■										
Asparaginasa 10000 UI/m²		■	■	■	■													
Prednisona 60 mg/m² VO	■	■	■	■	■	■												
Ciclofosfamida 1 gr/m² IV									■									
Citarabina 75 mg/m²/día IV										■	■	■	■		■	■	■	■
Metotrexato 15 mg IT									■					■				
Citarabina 50 mg IT									■					■				
Tioguanina 60 mg/m²/día									■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Mantención

Nº meses tto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Metotrexato 20 mg/m² VO	1 vez x sem	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mercaptopurina 50 mg/m² /día VO	todos días	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

CONTINUACIÓN FIGURA 2

CÓDIGOS UTILIZADOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

EVOLUCION DE LAS RAM	
1	RESOLUCION ESPONTANEA
2	NECESITÓ TRATAMIENTO
3	SUSPENSION DEL FÁRMACO
4	MALA EVOLUCION
5	NECESITÓ TRATAMIENTO Y SUSPENSION DEL FARMACO

FIGURA 4