

# REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 14 - Nº 1 - 2004

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

## Editorial

La seguridad en el uso de los medicamentos y las nuevas tecnologías  
BERMEJO VICEDO T

11

## Originales

Estudio de interacciones medicamentosas de Ciclosporina A en  
dos pacientes trasplantados renales

EIRALDI SAN MARTÍN R, SÁNCHEZ S, OLANO I, VÁZQUEZ M, FAGIOLINO P

13

Farmacovigilancia intensiva: Detección de anemia hemolítica  
inducida por cefalosporinas

CALLE G, ROUSSEAU M, LEMOS N

24

Análisis mediante HPLC de Teicoplanina en soluciones para  
administración parenteral

BRAMUGLIA GF, CURRAS V, CÁCERES GUIDO P, MATO G, GOLBERG B, TREJO J,  
SOSA S, GONZÁLEZ M, MONTERO CARCABOSO A

34

Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización

GARCÍA ERCE JA, URBIETA SANZ E, CARCELÉN ANDRÉS J, CUENCA ESPIÉRREZ J,  
IZUEL RAMI M

39

Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos  
na prática clínica

MACHADO SEQUEIRA CM

45



*ife* 

*laboratorios*

*instituto  
farmacológico  
español*

## Confianza y experiencia

Amplio Vademécum de soluciones intravenosas y de irrigación.

Certificación NCF (producción y control de calidad) y BPL (I+D).

Medicamentos para uso hospitalario.

Desarrollo constante de nuevas especialidades.

[www.ifelaboratorios.com](http://www.ifelaboratorios.com)

# O.F.I.L.

REVISTA DE LA

## **Directora**

Carmen Martí Bernal

## **Subdirector**

José Manuel Ortega Gómez

## **Secretario de Dirección**

Fernando Piedra Sánchez

## **Secretario de Redacción**

Francisco Javier Bécares Martínez

## **Comité Editorial**

Martha Nelly Cascavita. Colombia

Joaquín Ochoa Valle. Honduras

Piedad Benavides Reina. Colombia

Ilvar José Muñoz Ramírez. Colombia

José Luis Marco Garbayo. España

## **Comité de Redacción**

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M<sup>a</sup> José Faus Dader. GRANADA

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

F. Martínez Romero. MADRID

B. del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

J. M<sup>a</sup>. González de la Riva Lamana. PAMPLONA

F.M. García Sánchez. SEGOVIA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuel Machuca. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

A. García Ortiz. VALLADOLID



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

Son sus OBJETIVOS:

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

## ***Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)***

### **Presidenta**

*Martha Nelly Cascavita*  
Calle 104 N. 29-60  
Bogotá - Colombia  
Telf. 57-1-6112361  
Celular 57-3-3005112361  
E-mail: ofilcolombia@yahoo.com

### **Secretaria**

*Piedad Benavides Reina*  
Celular: 3108588152  
E-mail: piedadbr@hotmail.com

### **Vicepresidente**

*Joaquín Ochoa Valle*  
Plaza Gabriela. Colonia Mircemontes  
Tegucigalpa - Honduras  
E-mail: sevesa@mayanet.hn

### **Tesorero**

*Ilvar José Muñoz Ramírez*  
Dpto. Farmacia  
Universidad Nacional de Colombia  
Ciudad Universitaria  
Carrera 30 - calle 45  
Bogotá D.C. - Colombia  
E-mail: ijmunozr@unal.edu.co

## ***EX-PRESIDENTES***

### **† Juan Robayo**

Colombia/EE.UU.

### **José Aleixo Prates e Silva**

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

### **Joaquín Ronda Beltrán**

Colegio Oficial de Farmacéuticos  
Jorge Juan, 8  
03002 Alicante. España  
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549  
Fax Colegio (34) 965 203 652  
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

### **Luz Milagros Gutiérrez**

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

### **Antonio Iñesta García**

Profesor Asociado de Farmacología  
Universidad Complutense de Madrid  
Escuela Nacional de Sanidad  
Jefe de Departamento  
C/Sinesio Delgado, 8  
28029 Madrid. España  
Tel. (34) 913 877 853  
Fax (34) 913 877 868  
E-mail: ainesta@isciii.es

### **Teresa Catalina Domecq Jeldres**

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

### **Ana María Menéndez**

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

### **Alberto Herreros de Tejada**

Jefe del Servicio de Farmacia  
Hospital 12 de Octubre  
Avda. de Córdoba, s/n  
28041 Madrid, España  
Tels. (34) 913 908 059 / 913 908 097  
Fax (34) 913 908 067  
E-mail: aherreros.hdoc@salud.madrid.org

### **† Guadalupe Solís Chavarín**

México

### **Zully Moreno de Landivar**

Padilla 349-Casilla 157  
Tel (591-46) 454-555  
Fax (591-46) 912-580  
Sucre- Bolivia  
E-mail: landiv@cotes.net.bo

# DELEGADOS

## Argentina

*José Pérez López*  
Fray Cayetano 290 Of. 2  
(1406) Capital Federal  
Argentina  
Tel. y Fax: 54-11-4611-7783  
E-mail: sanlufe@yahoo.com

## Bolivia

*M<sup>a</sup> Ruth Delgadillo de Badani*  
Colegio de Bioquímica y  
Farmacia  
Calle Loa n° 619  
Tel. y Fax: (591-64)53039  
Sucre

## Brasil

*Mario Borges Rosa*  
Rua Valdir Leite Pena 185  
Apto 303  
C.P. 31.140-420  
Belo Horizonte. Minas Gerais  
Brasil  
Tel: 553134818698  
E-mail: mariobr@uai.com.br

## Colombia

*Catalina Bendeck Suarez*  
Transversal 27 n° 116-40  
Apto. 304  
E-mail: catabendeck@hotmail.com

## Costa Rica

*Victoria Hall Ramírez*  
Centro Nacional de Información  
de Medicamentos (CIMED) UNIFAR  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica  
San José- Costa Rica  
Tel: (506) 2075495-3894212  
Fax: (506) 2075700  
E-mail: farmhall12@hotmail.com

## Cuba

*Pendiente de renovación*

## Chile

*Carmen Sandoval Moraga*  
Av. El Bosque 1195 Dep. 703  
Providencia  
Santiago de Chile  
Tels.: 6618411  
Fax: 6618390  
E-mail: csandoval@unab.cl

## Ecuador

*M<sup>a</sup> del Carmen Sacoto de Rivera*  
Francisco de Miranda 487 y Avda. Brasil  
Urbanización Concepción (Quito)  
Tels.: (593-2) 2920439 y  
(593-2) 2596155  
Fax: (593-2) 2466476  
E-mail: macarmensacoto@hotmail.com

## España

*José Luis Marco Garbayo*  
Servicio de Farmacia  
Hospital General de Requena  
Paraje Casablanca s/n  
46340 Requena (Valencia)  
E-mail: marco\_jlu@gva.es

## Guatemala

*Pendiente de renovación*

## Honduras

*Pendiente de renovación*

## México

*Carlos Tomás Quirino Barreda*  
Universidad Autónoma  
Metropolitana  
Xochimilco.  
Calzada de Hueso 1100  
Villa Quietud-Coyoacan  
04960 México DF  
Tel: (52)55-54837353  
E-mail: ctaquirino@aol.com  
Equirino@correo.xoc.uam.mx

**Nicaragua**

*Aura Sabina Herrera*  
Managua-Nicaragua  
Tel./Fax: (505) 2663964  
E-mail: rcintl@ibw.com.ni  
sabiheho@hotmail.com

**Panamá**

*Leida Barrios*  
Facultad de Farmacia  
Panamá

**Paraguay**

*Pendiente de renovación*

**Perú**

*Mario Viñas Veliz*  
San Francisco de Asis 108, 2º  
Urb. Las Brisas  
Lima 1- Perú  
Tel.: (51-1) 3377420  
Fax: (51-1) 2661042  
E-mail: mvinasv@ec-red.com

**Portugal**

*Carlos Poças Santos*  
Rúa do Facho 187  
Acogulhe 2400-821  
Azoia-Leiria  
Portugal  
E-mail: carlos.santos@leiria.org

**República Dominicana**

*Pendiente de renovación*

**El Salvador**

*Irene Isabel Vaquerano de Posada*

**Uruguay**

*Q.F. Mariela Ricca*

**Venezuela**

*Claudia Rivas de Cerezo*  
Residencia Camino Real Torre D piso 5  
Apto. 5-4. Avda. Principal de la Pilas  
Pueblo Nuevo, San Cristobal  
Estado Tachira-Venezuela  
Celular: 584167762581  
E-mail: cayarc@hotmail.com

**Directora de la Revista**

*Carmen Martí Bernal*  
Jefe de Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid - España  
Tel. (34) 91 549 62 52  
Fax (34) 91 550 49 50  
E-mail: cmarti@fjd.es

# ***Normas para la presentación y publicación de trabajos en la Revista de la O.F.I.L.***

Se considerarán para su publicación en la Revista de la O.F.I.L. todos los trabajos originales que traten temas que coincidan con los objetivos de la O.F.I.L., es decir: Farmacia clínica, Farmacia hospitalaria, Información de medicamentos, Docencia farmacéutica, Educación continuada, Estudios farmacoterapéuticos y farmacoeconómicos, Administración y legislación farmacéutica, Uso racional de medicamentos y temas relacionados.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados. Todos los trabajos aceptados quedarán en propiedad de la Editorial y no podrán ser reimpresos sin su autorización.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no se consideren apropiados para la publicación, así como de consultar las posibles modificaciones.

## **Presentación de originales**

1. Se presentarán preferiblemente en soporte magnético (disquettes de 3 y 1/2) con las siguientes especificaciones de formato para el procesador de textos Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
  - a) Tamaño del papel: A4.
  - b) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
  - c) Espaciado interlineal: Doble.
  - d) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
  - e) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.
2. Como medio alternativo se podrá utilizar el correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
3. En su primera página deberá constar:
  - a) Título del trabajo.

- b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.

- c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

- e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

4. En su segunda página debe constar:

- a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.

- b) Palabras clave en español.

- c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

## **Referencias**

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con las citas numéricas que indiquen el orden de aparición en el texto, o si se prefiere, cuando las citas sean pocas y globales, aparecerán por orden alfabético de autores.

Los nombres de revistas citados en la lista de referencia deben venir abreviados de acuerdo con las normas adoptadas por la US National Library of Medicine, que son las usadas en el Index Medicus.

### ***–Artículos procedentes de revistas***

Los datos se dispondrán en el siguiente orden para facilitar la localización de los artículos:

Nombre del autor o autores. Título del trabajo  
Revistas Año; Volumen: Páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o



menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo: Silverberg I. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

- b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:

Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

- c) Si los autores pertenecen a un comité, se indicará el nombre completo de dicho comité, pero no se indicará ninguno de los autores. Ejemplo:

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scan J. Clin Lab Invest* 1976; 36:119-125.

- d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos: Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo: Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

- e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo:

Wallach HW, Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.

- f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el

número, si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo: Kreel L. The use of metoclopramide in radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (supl. 4):42-45.

- g) Se pondrán la primera y última página de los trabajos referenciados.

#### – Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden: Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

Nombre del autor o autores. Título del capítulo En: Editor o editores, eds. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: nombre de la editorial, año: páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.

- b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.

- c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:

Litter M. *Farmacología* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.  
Williams RH, Porte D Jr. *The Pancreas*. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

#### Dibujos, Tablas, Fotografías

Vendrán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de figura nº o tabla nº.

A ser posible se incluirán los negativos de las fotografías o diapositivas, para obtener una mejor reproducción.

#### Aceptación y publicación

El director de la Revista acusará recibo de los originales e informará a los autores acerca de su aceptación y publicación.

**RECEPCIÓN DE ORIGINALES**

***Carmen Martí Bernal***

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Telf: 34-915496252

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

***Edita:***

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

***Coordinación editorial y preimpresión:***

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81 (4º C) - 28003 Madrid - España

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

web: <http://www.ibanezyplaza.com>

***Impresión:***

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

Calle del Vidrio, 12-14 - 28918 Leganés (Madrid)

#### EDITORIAL

- 11 La seguridad en el uso de los medicamentos y las nuevas tecnologías  
BERMEJO VICEDO T

#### ORIGINALES

- 13 Estudio de interacciones medicamentosas de Ciclosporina A en dos pacientes trasplantados renales  
EIRALDI SAN MARTÍN R, SÁNCHEZ S, OLANO I, VÁZQUEZ M, FAGIOLINO P
- 24 Farmacovigilancia intensiva: Detección de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas  
CALLE G, ROUSSEAU M, LEMOS N
- 34 Análisis mediante HPLC de Teicoplanina en soluciones para administración parenteral  
BRAMUGLIA GF, CURRAS V, CÁCERES GUIDO P, MATO G, GOLBERG B, TREJO J, SOSA S, GONZÁLEZ M, MONTERO CARCABOSO A
- 39 Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización  
GARCÍA ERCE JA, URBIETA SANZ E, CARCELÉN ANDRÉS J, CUENCA ESPIÉRREZ J, IZUEL RAMI M
- 45 Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica  
MACHADO SEQUEIRA CM

**EDITORIAL**

- 11 Safety in drugs use. New technologies  
BERMEJO VICEDO T

**ORIGINALS**

- 13 Study of drug interactions of Cyclosporine A in two renal transplant patients  
EIRALDI SAN MARTÍN R, SÁNCHEZ S, OLANO I, VÁZQUEZ M, FAGIOLINO P
- 24 Intensive pharmacovigilance drug-induced hemolytic anemia detection related to cephalosporins Drugs  
CALLE G, ROUSSEAU M, LEMOS N
- 34 Analysis through Teicoplanin HPLC in solutions for parenteral administration  
BRAMUGLIA GF, CURRAS V, CÁCERES GUIDO P, MATO G, GOLBERG B, TREJO J, SOSA S, GONZÁLEZ M, MONTERO CARCABOSO A
- 39 Intravenous Iron: others considerations about its use  
GARCÍA ERCE JA, URBIETA SANZ E, CARCELÉN ANDRÉS J, CUENCA ESPIÉRREZ J, IZUEL RAMI M,
- 45 Antibiotic resistance: The inadequate use of antibiotics in clinical practice  
MACHADO SEQUEIRA CM

# editorial

## La seguridad en el uso de los medicamentos y las nuevas tecnologías

Estamos asistiendo a un gran desarrollo e implantación de nuevas tecnologías aplicadas al ámbito hospitalario, y en este contexto son de fundamental importancia los **sistemas de información integrados y compartidos**, los cuales permiten obtener un elevado nivel de información sobre los procesos, costes y resultados, y reducir considerablemente los errores médicos. Así la información aportada por las tecnologías es una de las más eficientes herramientas para mejorar sustancialmente la seguridad del paciente en muchos aspectos clínicos, estructurando acciones, previniendo errores y aportando evidencia científica y ayuda a la toma de decisiones clínicas.

Cosialls (1997) estimó que en el sector sanitario la transcripción de datos produce 7,5-11,5% de errores, reduciéndose de forma considerable con la introducción de datos en un sistema informático (solo 0,2-2% errores) y Waegemann (1997) indicó que según diferentes estudios realizados, en un 22-38% de los casos, al médico ó profesional sanitario le faltaba alguna información de la historia clínica del paciente, incluida las relativas a alergias ú otras informaciones fundamentales, sin cuyo conocimiento en la toma de decisiones que puede ponerse en peligro la vida del paciente. Este aspecto, y en relación al uso seguro de los medicamentos, está también ampliamente documentado en la bibliografía; Leape (1995) y Bates et al (1998) indicaron que los errores prevenibles relacionados con los medicamentos ocurren más a menudo en la prescripción (56%) y administración (34%), y en menor proporción en la transcripción 6% y dispensación 4%; aquellos más fácilmente interceptados fueron los que se producían en las primeras fases del proceso, en concreto en la prescripción (48%), y de ellos el 29% de los errores eran debidos a falta de conocimiento del medicamento; el no disponer de información relativa al paciente y a datos del laboratorio causaron el 18% de los mismos. Otros aspectos como el cálculo de dosis, errores en decimales, nombres de medicamentos similares, formas de dosificación, uso de abreviaturas,

TERESA BERMEJO VICEDO

Jefe de Servicio de Farmacia.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

vías inusuales de administración, regímenes de dosificación poco frecuentes, también se han demostrado fuente de error.

En la actualidad se proponen cuatro tecnologías para disminuir los errores de medicación: los sistemas de prescripción electrónica asistida, los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, los códigos barras y registros informatizados de la administración, a los cuales debe añadirse los sistemas computerizados de intervención farmacéutica. Cada uno de ellos proporciona una serie de **ventajas en términos de mejorar la eficiencia y la seguridad en el uso de los medicamentos**, sin embargo es necesario valorar sus efectos mediante estudios metodológicamente adecuados para determinar la idoneidad de su uso, y valorar su impacto en circunstancias reales en optimizar los beneficios para el paciente, los profesionales sanitarios y el Sistema de Salud.

Para evitar los **errores de prescripción**, los sistemas asistidos para prescripción electrónica, interconexiónados con otras bases de datos de información clínica y analítica del paciente y de información de medicamentos que incluyan, entre otras, alertas relativas a alergias ó interacciones medicamentosa clínicamente significativas, facilita que aquella sea más segura y eficiente. Por ello este sistema debería ser adoptado por los hospitales para reducir los errores de prescripción y transcripción.

Prevenir los **errores de dispensación** puede realizarse mediante el uso de sistemas de dispensación automatizados en planta que pongan barreras a la administración de un fármaco cuya orden no está vigente, permitiendo además identificar los errores de medicación que ocurren después de la prescripción.

Por último los **errores en la administración** pueden prevenirse con el uso de los sistemas inteligentes que permitan el registro de la administración mediante el uso códigos de barras para identificar al paciente y el medicamento administrado, así como de sistemas robotizados para control de la infusión, que pueden informar a la enfermera sobre dosis ó velocidades de infusión inadecuadas.

Sin embargo, se hace necesario establecer **mecanismos de integración de todos los sistemas mencionados**, pues de la misma se obtendrá como resultado un incremento en la seguridad del paciente y un aumento de eficiencia en el proceso del uso de los medicamentos. Esto requiere un esfuerzo de colaboración entre todos los profesionales implicados en su utilización, médicos, farmacéuticos, enfermeras, así como de los departamentos informáticos. El farmacéutico de hospital, participando activamente con el resto del equipo asistencial en el resultado beneficioso del paciente, debe entenderlo como un compromiso para optimizar el mismo, al aumentar la seguridad en el uso de los medicamentos.

### Bibliografía

- Marimon S. El papel de la información en los servicios de salud (cap 3). En "La Sanidad en la Sociedad de la Información". Ed. Diaz de Santos 1999.
- Lepae LL, Bates DW, Cullen DJ et al. System analysis if adverse drug events. JAMA 1995;274 :35-43.
- Bates DW, Leape LL, Cullen DJ et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervencion on prevention of seriuos medicstion errors. JAMA 1998; 280:1311-6.
- Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BG. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. Am J Health Syst Pharm 2003; 60:1446-58.

# Estudio de interacciones medicamentosas de Ciclosporina A en dos pacientes trasplantados renales

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:13-23

EIRALDI SAN MARTÍN R\*, SÁNCHEZ S\*\*, OLANO I\*\*\*, VÁZQUEZ M\*\*\*\*, FAGIOLINO P\*\*\*\*\*

\*Dra. en Química, Química Farmacéutica, Prof. Asistente de la Cátedra de Farmacología y Biofarmacia.

\*\*Química Farmacéutica, Becaria de la Unidad

\*\*\*Química Farmacéutica de la Unidad

\*\*\*\*Dra. en Química, Química Farmacéutica, Prof. Agregada de la Cátedra de Farmacología y Biofarmacia.

\*\*\*\*\*Dr. en Química, Químico Farmacéutico, Prof. Catedrático de Farmacología y Biofarmacia.

Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"  
Convenio Facultad de Química-Facultad de Medicina, Universidad de la República.  
Montevideo. Uruguay

## Resumen

El objetivo de esta investigación lo constituye el análisis de las concentraciones de Ciclosporina A (CyA) en el tiempo en dos pacientes trasplantados renales, teniendo en cuenta tanto la coadministración de otros fármacos como situaciones fisiopatológicas que emergen a lo largo del tratamiento.

Se estudió la evolución del clearance (Cl) como clearance operativo (Cl<sub>op</sub>) del fármaco inmunosupresor CyA y de los valores de creatinina sérica (Cr) a lo largo del tiempo, de dos pacientes de sexo femenino con trasplante renal, con especial énfasis en el estudio de las interacciones de CyA con Atorvastatina y Allopurinol así como situaciones fisiopatológicas que modifican el comportamiento de la CyA.

La paciente TR fue tratada con Atorvastatina por niveles altos de colesterol desde el día 64 hasta el día 116 con la misma dosis de 300 mg de CyA. Se destaca el rechazo agudo que experimentó esta paciente entre los días 102 y 116 con los niveles de Cr más altos de todo el período estudiado (2,75 mg %). Las concentraciones de CyA disminuyeron en forma significativa mientras que los valores del Cl<sub>op</sub> se mantuvieron relativamente altos. La CyA en la sangre se une a las lipoproteínas (en especial a las LDL) y a otras proteínas. Se especula que el complejo CyA-LDL puede ingresar al interior celular vía receptor de las LDL, por lo tanto no sólo la droga libre sería la responsable del efecto. La Atorvastatina reduce las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas y puede incrementar la fracción libre de la CyA resultando en un aumento del clearance de CyA. Además, existe una regulación ascendente de los receptores LDL -

sólo en el hígado- con la introducción de estatinas, conduciendo a un aumento de la biotransformación de la CyA vía receptor de las LDL. Ambos factores pueden ser la causa del descenso en las concentraciones totales de CyA observadas en esta paciente, pero sólo el último hecho puede ser el responsable del episodio del rechazo agudo. Suspendido el tratamiento con Atorvastatina (manteniendo la dosis de CyA) al poco tiempo comienzan a elevarse los niveles de CyA en sangre.

La coadministración de Alopurinol en la segunda paciente (de iniciales NP) produjo un descenso en el clearance de CyA ya que el Allopurinol es un potente inhibidor del sistema enzimático Citocromo P450-CYP3A4 del que también es sustrato la CyA. Las altas concentraciones de CyA observadas en sangre provocaron nefrotoxicidad con aumento de la Cr. La constricción renal producida por la CyA llevaría a un aumento de la fracción del gasto cardíaco destinado al hígado aumentando el clearance de CyA, superando el efecto inhibidor del Allopurinol.

La gestación de NP con posterior preeclampsia también fue objeto de estudio. Modificaciones en el volumen de distribución y en la constante de eliminación provocan cambios en el clearance. Ambos se ven aumentados durante la gestación. La preeclampsia puede provocar una nueva redistribución del gasto cardíaco con mayor aporte de sangre al hígado.

El seguimiento de las concentraciones de CyA junto con la determinación del CI y los datos de Cr, permite analizar los cambios en el sistema paciente-medicamento ante distintas situaciones clínicas incluyendo las interacciones medicamentosas y distintos estados fisiopatológicos. De esta forma se optimiza la terapia con la CyA, tratando de alcanzar niveles sanguíneos de esta droga eficaces y seguros, que propicien un estado de inmunosupresión adecuado, sin riesgos para el paciente trasplantado, previniendo el rechazo agudo.

*Palabras clave:* Ciclosporina A, Allopurinol, Atorvastatina, interacciones, clearance, trasplante renal.

## ***Study of drug interactions of Cyclosporine A in two renal transplant patients***

### ***Summary***

The aim of this study was to analyze the Cyclosporine A (CyA) blood concentration-time course in two renal transplant patients, when comedications were changed and/or when physiopathological conditions emerged throughout the treatment.

The evolution of clearance (CI) as operative clearance (CI<sub>op</sub>) of the immunosuppressive agent CyA and serum creatinine (Cr) levels throughout time in two female patients with renal transplantation was studied, focusing on interactions of CyA with Atorvastatin and Allopurinol and on different physiopathological situations modifying CyA behaviour.

The patient TR was treated with Atorvastatin for high levels of cholesterol from day 64 to day 116 with the same CyA dose (300 mg/day). An acute rejection episode was observed between days 102 and 116 with the highest level of Cr (2.75 mg%). A sig-



nificant drop in CyA levels was observed whereas  $Cl_{op}$  values were relatively high. CyA is bound to plasma lipoproteins and other proteins. It was speculated that the CyA lipoprotein complex may enter the cells by means of LDL-receptors so not only the unbound drug is responsible for the effect. Atorvastatin reduces plasma lipoprotein concentrations and this could increase the unbound fraction of CyA, resulting this in an increase of CyA clearance. Moreover, there is an upregulation of LDL-receptor only in the liver with the introduction of statins, this could lead to more CyA metabolized via LDL-receptor. These two factors may be the cause of low total CyA concentrations observed in this patient, but only the latter could be responsible for the episode of rejection. After discontinuation of the statin, CyA levels started to increase.

Coadministration of Allopurinol in patient NP produced a decrease in CyA clearance as Allopurinol is a potent inhibitor of P450-CYP3A4 (enzyme used by CyA). The high concentrations of CyA in blood produced nephrotoxicity with an increase in Cr. The renal constriction produced by CyA leads to a higher fraction of cardiac output destined to the liver increasing CyA  $Cl$  exceeding the inhibition effect of Allopurinol. Pregnancy in patient NP followed by preeclampsia was also studied. Modifications in distribution volume and elimination rate constant produce changes in  $Cl$ . Both of them are higher during pregnancy. Preeclampsia can provoke a new redistribution of the cardiac output with more blood destined to the liver.

Changes in the patient-medication system to different clinical situations could be analyzed with the follow-up of CyA levels,  $Cl$  and Cr. This study could lead to an optimization of CyA therapy, reaching safe and effective levels of this drug and avoiding the risk of acute rejection

**Key Words:** Cyclosporine A, Allopurinol, Atorvastatin, interactions, clearance, renal transplantation.

## Introducción

La inmunosupresión es necesaria para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Los pacientes con trasplante renal normalmente están bajo tratamiento conjunto con más de una droga inmunosupresora con el fin de alcanzar una respuesta adecuada con dosis menores de las que serían necesarias si sólo se administrara un agente inmunosupresor. Uno de estos agentes es la Ciclosporina A (CyA) que posee propiedades farmacocinéticas especiales y además es nefrotóxica (1).

Adecuados niveles de inmunosupresión son esenciales a los efectos de asegurar el mantenimiento del órgano injertado: las concentraciones de la CyA deben ser tales que arrojen una respuesta pertinente en cuanto a eficacia y seguridad. Niveles insuficientes de inmunosupresión pueden determinar las reacciones inmunes de histoincompatibilidad con daño

en el riñón trasplantado. Por otro lado como la CyA es de reconocida nefrotoxicidad, niveles elevados de ésta también pueden conducir a daño en el injerto. Estas dos situaciones deberán evitarse para eludir el deterioro progresivo de la función del riñón trasplantado.

El rechazo puede ser agudo o crónico. La frecuencia y/o intensidad de episodios de rechazo agudo pueden determinar la instalación del rechazo crónico al que se ha asociado desde el 18 al 40% de las pérdidas del trasplante renal. Bajo esta perspectiva evitar el rechazo agudo es de importancia capital (2).

Más allá de los factores asociados a daño inmunológico, hay factores fisiopatológicos que conllevan al fracaso del trasplante renal. Las causas pueden ser múltiples. Se asocian a una vasculopatía progresiva con insuficiencia renal (de patología específica en los pacientes con trasplante renal llamada "Cronic Allograft Nephropathy", CAN) con pérdida progresiva

de la función renal. Se puede llegar a la llamada "Cronic Allograft Dysfunction" (CAD) con daño funcional y morfológico del injerto. Hay numerosos factores de riesgo asociados al daño del injerto que conllevan a la CAN, dentro de los asignados al daño crónico se encuentran la terapia inmunosupresora y las infecciones de distinta etiología, y además de las siguientes patologías: la hipertensión arterial (HTA) descontrolada, diabetes, dislipidemias (3).

Los pacientes con trasplante renal son propensos a padecer infecciones, hipertensión arterial, dislipidemias, hiperuricemia, diabetes, entre otras patologías. Dado que la misma patología sin tratamiento se constituye en un factor de riesgo de ocurrencia de CAN, es necesario en todos los casos instalar específicamente la terapia medicamentosa pertinente. Pero la comedición asociada a estos tratamientos posibilita la ocurrencia de interacciones con la CyA alcanzándose muchas veces niveles de CyA indeseados y peligrosos, por ser excesivamente bajos o elevados. La monitorización terapéutica de concentraciones de CyA y el ajuste posológico se constituye en una herramienta fundamental. Esta compleja situación se ilustra en la **Figura 1**.

La medida de las concentraciones de CyA en sangre y el seguimiento de las mismas es un aporte insoslayable en los pacientes trasplantados renales como forma de garantizar adecuados niveles de este principio activo inmunosupresor. Situaciones fisiopatológicas y comediciones pueden alterar estos niveles aún cuando se mantenga inalterada la dosis de CyA.

En términos generales el aclaramiento de un fármaco ("clearance, Cl) se puede considerar como la capacidad que tiene el organismo o sus órganos de eliminación para eliminar un fármaco desde la sangre. Matemáticamente está relacionado con la constante  $\beta$  de velocidad de eliminación desde el organismo y el volumen de distribución  $Vd$  con la expresión  $Cl = b \cdot Vd$ . El Cl total del organismo es la suma de los Cl de excreción y de metabolización (4) Joachim Grevel (1992) refiere que la eliminación fundamental de la CyA es por medio de la biotransformación hepática (5).

Finalmente con los pacientes de trasplante renal la creatinina sérica (creatininemia, Cr)

ilustra sobre una adecuada inmunosupresión y también sobre la posible nefrotoxicidad debida a altos niveles de CyA circulante. El análisis en el tiempo del comportamiento simultáneo del Cl de CyA y de los valores de Cr es una metodología que puede permitir valorar el riesgo de rechazo agudo del injerto.

Normalmente el gasto cardíaco presenta ciclos de distinta frecuencia. También puede presentar fluctuaciones por circunstancias fisiopatológicas. La fracción del gasto cardíaco que irriga distintos territorios también fluctúa según requerimientos o situaciones clínicas. Este hecho impacta en la disposición de las drogas, pudiendo en estos casos originar diferencias en concentraciones de CyA en distintos órganos (6). Especialmente se puede originar un aumento del Cl hepático por vasoconstricción de la arteriola aferente del riñón producto de altas concentraciones de CyA o de agentes vasoactivos endógenos o exógenos, en cuyo caso se reducirá el Cl renal de creatinina originando como señal un aumento de Cr.

## Método

El **clearance Cl**, calculado como:

$$Cl = \frac{F \cdot D}{\text{Peso} \cdot T \cdot C_{ss, \text{media}}}$$

Es un parámetro farmacocinético que permite comparaciones para un mismo paciente en diversas situaciones, siendo **F** el factor de biodisponibilidad, **D** la dosis de CyA, **T** el intervalo de tiempo entre dosis y **C<sub>ss, media</sub>** es la concentración media sanguínea de CyA en estado estacionario.

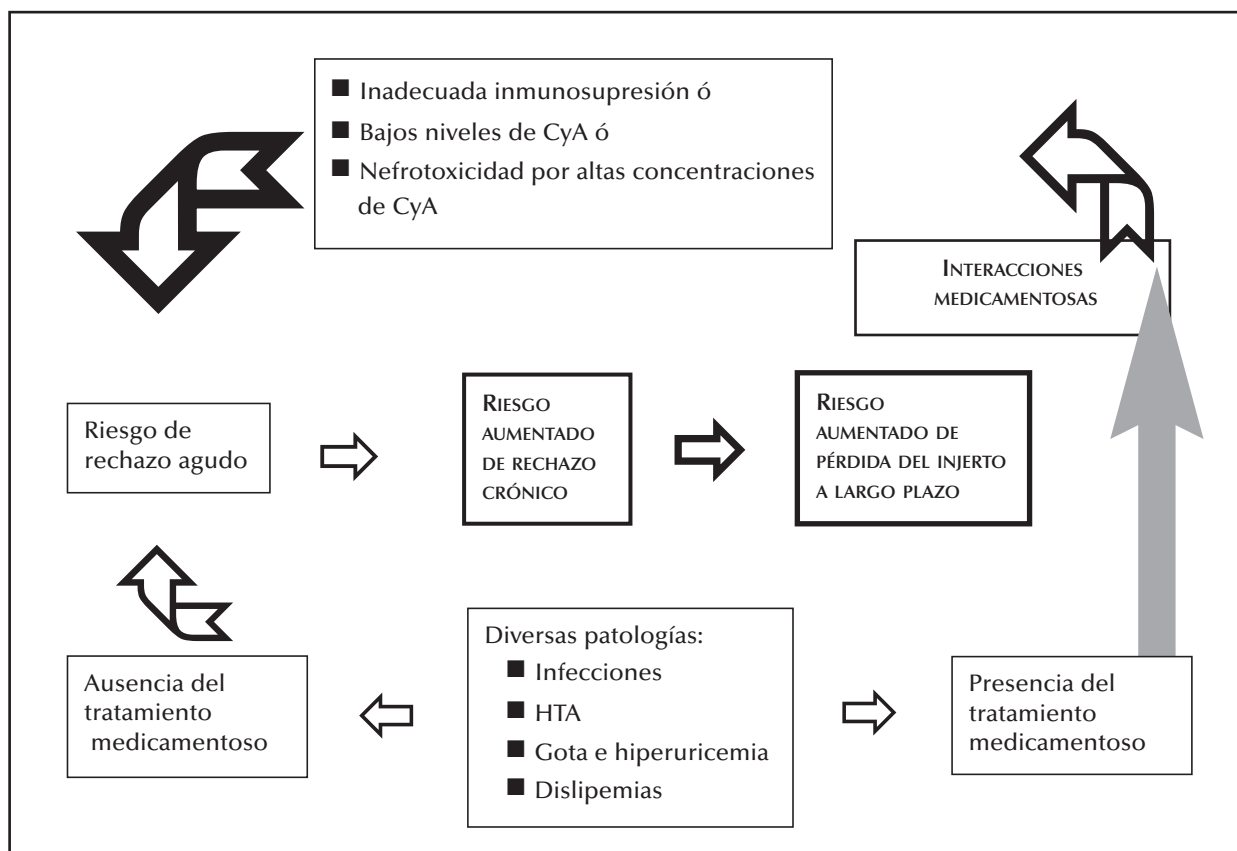
Al no disponer en la práctica de la **C<sub>ss, media</sub>** de CyA, que implicaría una monitorización seriada para determinar el área bajo la curva de concentraciones desde el inicio hasta el final del intervalo, se dispuso trabajar con la concentración a predosis de CyA, en estado estacionario (**C<sub>ss, mínima</sub>**).

Si bien ésta es una aproximación, es válida por la siguiente razón:

A los efectos del cálculo del Cl ofrece menos error que otro dato obtenido a un tiempo interdosis. El análisis de las concentraciones de CyA luego de una administración vía

FIGURA 1

*Utilización de CyA en pacientes con trasplante renal y riesgos asociados al rechazo agudo y crónico del injerto (Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas, Montevideo-Uruguay, 2003)*



oral (7) muestra que pasadas las 8 horas post-dosis los perfiles presentan baja variabilidad tanto en el tiempo como en los niveles de concentración, mientras que a tiempos menores, especialmente antes de las 4 horas postdosis, la gran variabilidad en ambas dimensiones determina que una extracción de muestra presenta una concentración de CyA significativamente distinta a otra realizada poco tiempo antes o después.

El valor de F es desconocido para el medicamento y paciente considerado, pero se asumió igual a 0.25 según se informa en la literatura (8).

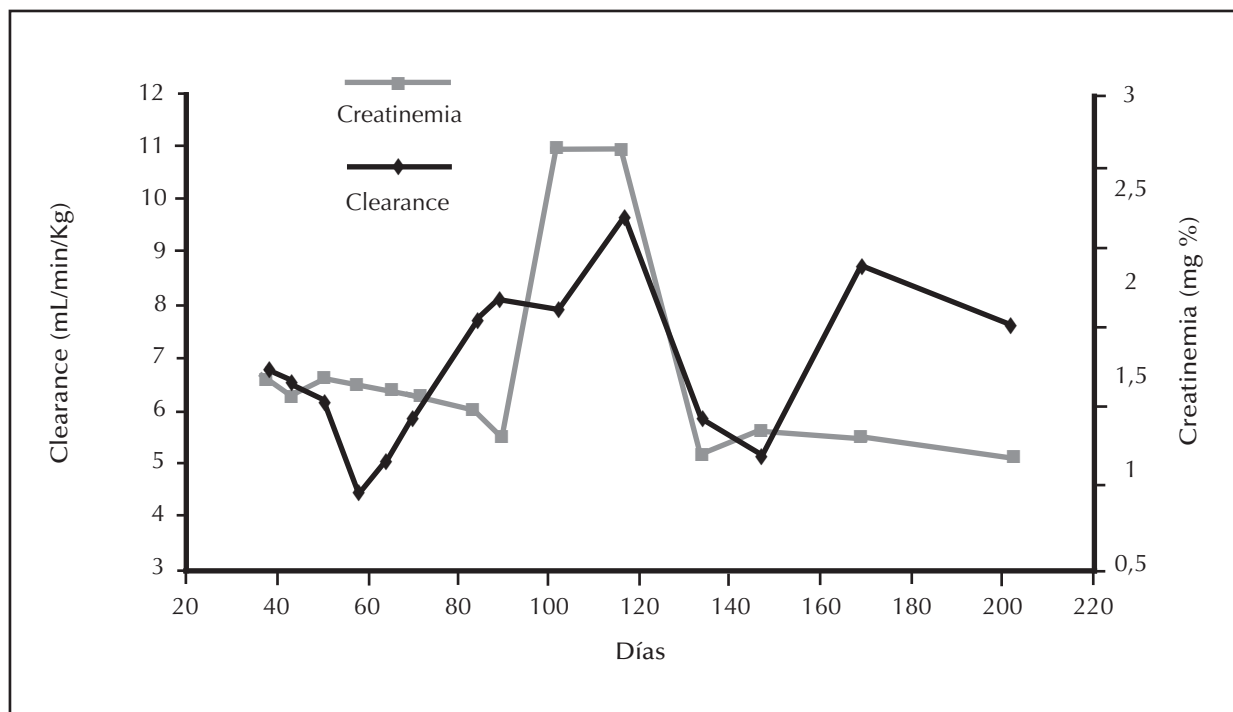
Dado el uso de  $C_{ss, min}$  y de  $F=0.25$ , el clearance calculado no es el verdadero del sistema; pero igualmente resulta operativo ( $Cl_{op}$ ) ya que en el mismo paciente y con la

misma presentación comercial de CyA se realiza el seguimiento de la evolución del sistema.

Se analizó la historia clínica relevando los datos de: fecha, tratamiento con CyA: dosis diaria (comprimidos v/o con 12 horas de intervalo), peso, creatinina sérica, otra medicación, estado clínico, que se resumen en las **Tablas 1 y 2**.

Las muestras de sangre fueron a predosis, determinándose la concentración total de CyA ( $C_{ss, min}$ ) por inmunofluorescencia de luz polarizada (FPIA, TDx Abbott Laboratories) para CyA monoclonal en sangre entera, luego de al menos cinco días de tratamiento con una posología dada (supuesto estado estacionario, al considerar una semivida de eliminación cercana a las 24 horas) (9).

FIGURA 2  
*Clearance/Creatinemia T.R.*



Se compararon gráficamente los valores del Cl<sub>op</sub> y de Cr a lo largo de los días transcurridos desde el trasplante, fijado como día cero, según se ilustra en las Figuras 2 y 3.

### Resultados y discusión

Los pacientes trasplantados están bajo tratamiento inmunosupresor y ésta es una de las causas que más se asocian a la hiperlipidemia que desarrolla esta población. Parece ser que la CyA es la principal responsable de la hiperlipidemia postrasplante. Tanto en animales como en humanos dicho fármaco puede ocasionar aumento de los triglicéridos séricos y del colesterol total fundamentalmente a expensas del colesterol ligado a las proteínas de baja densidad (c-LDL). Hay numerosas referencias que vinculan a la CyA con modificaciones en el perfil lipídico pero son escasos los estudios del mecanismo implicado. En los pacientes con trasplante renal la CyA aumenta la oxidación de las LDL y en ellos habría un riesgo aumentado de incremento de LDL y su

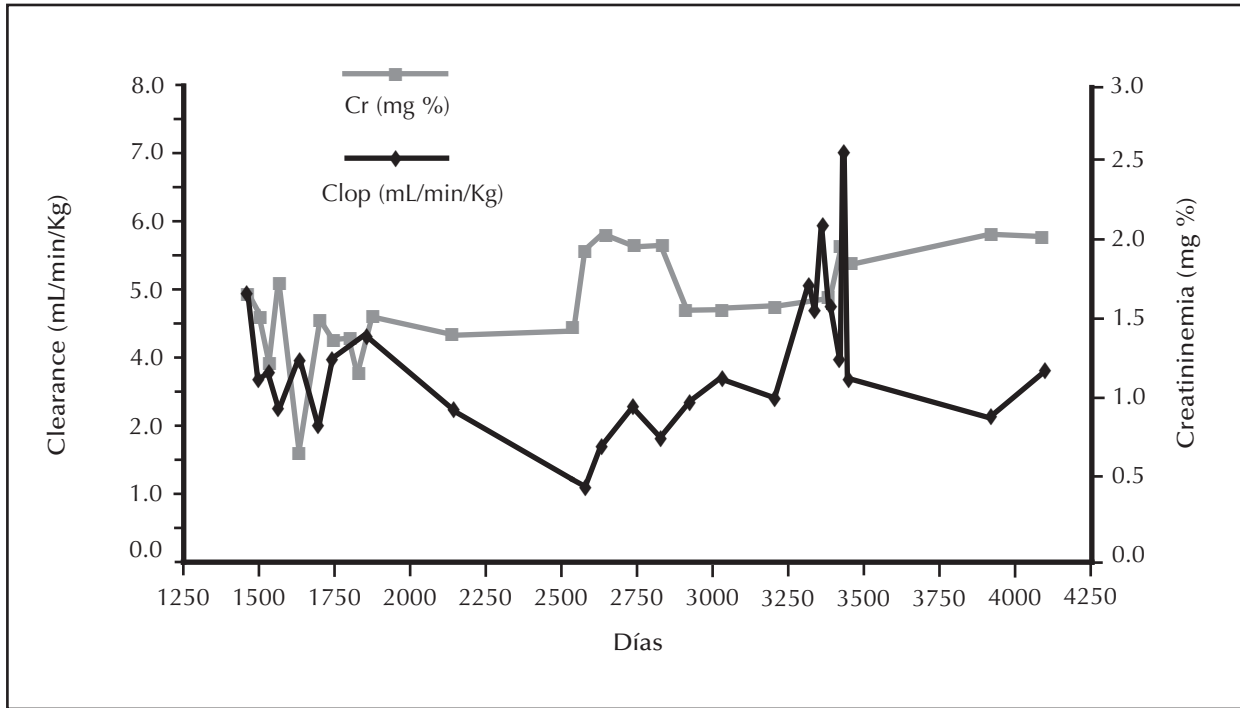
fracción oxidada (10). Los pacientes con trasplante renal tienen 15-20 veces más riesgo de isquemia de miocardio e infarto agudo de miocardio que aquellos del mismo género y edad no trasplantados (11). Por lo tanto se justifica la terapia adicional con normolipemiantes que también pueden presentar interacciones con la CyA clínicamente no soslayables (12) (13).

Hiperuricemia y gota son comunes en los pacientes con trasplante renal, en parte su prevalencia en esta población es atribuida a la utilización de CyA (14). Es necesaria la introducción de terapia uricosúrica que también puede interactuar con la CyA.

En la paciente de iniciales TR se introduce Atorvastatina a partir del día 64 postrasplante, por trastornos en el perfil lipídico, manteniéndose la dosis de CyA en 300 mg/día. Las concentraciones de CyA disminuyen en forma significativa.

La CyA puede ingresar al interior celular tanto en su forma libre como ligada a las LDL, vía receptor celular de LDL (12). Como conse-

FIGURA 3

*Clearance/Creatininemia N.P.*


frecuencia del tratamiento con Atorvastatina se produce una reducción de las LDL circulantes, hay un aumento de la fracción libre de CyA pudiendo ingresar en mayor proporción al hepatocito. Desde otro punto de vista las estatinas provocan indirectamente un aumento de receptores LDL sólo a nivel hepático (12) (15) determinando que especialmente haya una mayor captación de la CyA que ingresa al hepatocito ligada a las LDL (13). La consecuencia de ambas acciones de la Atorvastatina es un aumento del clearance hepático de la CyA. Por ende se redujo la concentración total de CyA en sangre. La causa del rechazo agudo que experimentó esta paciente durante este período pudo haber sido justamente la mayor metabolización de CyA al aumentar el número de receptores LDL a nivel hepático. Si la causa del descenso de CyA total en sangre hubiese sido sólo el aumento de la fracción libre circulante, las concentraciones medias libre sanguínea y libre en los sitios de acción extraplasmáticos no deberían modificarse. Por ello atribuimos responsabilidad del rechazo agudo al aumento del Cl

mediado por un aumento de los receptores para LDL-CyA a nivel hepático sin ocurrencia de este mecanismo a nivel de otras células en forma significativa. Suspendido el tratamiento con Atorvastatina (manteniendo la dosis de CyA) al poco tiempo comienzan a elevarse los niveles de CyA en sangre.

En la segunda paciente de iniciales NP, con un período de estudio comprendido entre el día 1417-3412 postrasplante, se definieron estas tres etapas:

Etapa de **control** (sin efecto de la interacción con Alopurinol) correspondiente a los días 1417-1832 con **Cr:  $1.54 \pm 0.30$  mg%**, **Cl<sub>op</sub>:  $3.74 \pm 0.64$  mL/min/kg**.

Etapa 1-días 2100-3001: con efecto del Allopurinol 300 mg/día.

Etapa 2-días 3175-3412: gestación, Allopurinol 100 mg/día, preeclampsia, parto (día 3405) en la semana 34 de gestación, por cesárea debido a signos de sufrimiento fetal, naciendo un varón vivo.

El Alopurinol se introdujo por uricemia y es inhibidor del complejo enzimático citocromo

TABLA 1

*Datos de T.R.*

Día Post Tras	Dosis (mg/día)	CyA (ng/mL)	Cr (mg%)	Cl <sub>op</sub> (mL/min/kg)	Comedicación
37	450	325	1,5	6,68	Prednisona + MMF + Furosemide + Ampicilina + Imipenem+ Omeprazol + Fosfato de aluminio + Nistatina +Norfloxacina.
43	400	296	1,4	6,56	Idem
50	400	314	1,49	6,17	Idem
57	350	387	1,46	4,47	Idem+Nifedipina
64	300	286	1,4	5,09	Idem+Atorvastatina
70	300	256	1,39	5,90	Idem
84	300	193	1,32	7,94	Idem
90	300	189	1,19	8,15	Idem+Amoxicilina
102	300	197	2,75	7,98	Idem+ Ceftazidime . Se suspende Atorvastatina
116	300	162	2,75	9,77	Idem
134	300	260	1,08	5,86	Idem+Nitrofurantoína Comienzo 5/4/01 con Imipenem. Se suspende Ampicilina
147	300	292	1,2	5,10	CyA+MMF+Prednisona+Nitrofurantoína+Imipenem
169	300	160	1,19	8,80	Idem. Susp. Imipenem
203	300	184	1,04	7,64	Idem

P450-CYP3A (16) (17) que también biotransforma a la CyA (18) (19). Por esta razón durante la etapa correspondiente a una dosis diaria de 300 mg de Allopurinol hay inicialmente una disminución del clearance de CyA, determinando un aumento sostenido de la CyA en sangre hasta llegar a niveles nefrotóxicos con el consecuente aumento de la Cr (20) (21). Este hecho determina un posterior aumento del clearance de CyA por redistribución del gasto cardíaco superando el efecto inhibitor de Allopurinol.

Para esta paciente en la Etapa 1 el valor medio  $\pm$  desviación estándar de Cr sérica fue  $1.89 \pm 0.26$  (mg %) y de Cl<sub>op</sub>:  $2.59 \pm 0.63$  (mL/min/kg) constatándose diferencias con una  $p < 0.02$  para la Cr y con una  $p < 0.01$  para el Cl<sub>op</sub> comparando con la etapa de control.

Durante la Etapa 2 la Cr se mantuvo alta y el Cl<sub>op</sub> osciló siempre en valores elevados, obteniéndose  $1.86 \pm 0.15$  mg % de Cr y  $4.87 \pm 1.38$  ml/min/kg de Cl<sub>op</sub> con diferencia significativa,  $p < 0.05$  en relación a la etapa de control.

Modificaciones en el volumen de distribución Vd y en  $\beta$  determinan cambios en el clearance ya que  $Cl = \beta \cdot Vd$ . Durante la gravidez el Cl puede verse aumentado por los factores que se enuncian a continuación que modifican el Vd y  $\beta$ :

- cambios constitucionales (22),
- cambios en la capacidad metabólica hepática materna (16) (17),
- aparición de un nuevo compartimiento al que es afín la CyA (feto) (18),
- aparición de otros órganos con capacidad metabolizadora creciente con la gestación (placenta, hígado fetal),

La preeclampsia puede provocar una redistribución del gasto cardíaco (22), mayor aporte a órganos eliminadores y aumento del Cl de la CyA.

La inhibición enzimática debida a la coadministración de 100 mg de Allopurinol queda superada en esta etapa de gestación por la intensidad de la influencia de estos factores que provocan aumento del Cl<sub>op</sub>.

TABLA 2  
*Datos de N.P.*

Día	Dosis (mg/día)	CyA (ng/mL)	Cr (mg%)	Cl <sub>op</sub> (mL/min/kg)	Comedicación y otros datos clínicos
1.417	200	123	1,80	4,88	CyA + Azatioprina + Prednisona
1.453	200	178	1,70	3,43	Idem
1.488	200	170	1,40	3,59	Idem
1.522	200	206	1,90	2,96	Idem
1.588	200	162	0,83	3,76	Idem, se introduce Atenolol
1.660	200	230	1,65	2,65	Idem
1.701	200	154	1,54	3,75	Idem
1.756	200	142	1,54	4,06	Idem
1.785	200	139	1,33	4,16	CyA+Azatioprina+Prednisolona+Atenolol. Se introduce Allopurinol
1.832	200	140	1,68	4,12	Idem
2.100	200	208	1,56	2,93	Idem
2.504	175	263	1,60	1,78	Idem, se introduce Hidroclorotiazida
2.539	175	278	2,10	1,68	Idem+Amlodipina
2.601	175	206	2,19	2,34	Idem+Ciprofloxacina
2.704	175	155	2,12	2,99	Idem
2.800	175	188	2,12	2,49	Idem
2.892	175	152	1,71	3,07	Idem
3.001	175	128	1,73	3,44	Idem
3.175	175	140	1,75	3,13	CyA+Azatioprina+Atenolol+Hidroclorotiazida+ Prednisona. Embarazo
3.292	175	89	1,79	4,75	Idem+Hidralazina. Embarazo de 17 semanas
3.318	175	91	1,73	4,57	CyA+Azatioprina+Atenolol+Hidroclorotiazida+ Hidralazina
3.338	175	69	1,82	6,00	CyA+Azatioprina+Prednisona+Comp. B+Calcio+ Hierro+Ac Fólico+ Hidralazina + Amlodipina
3.366	200	102	1,80	4,66	Idem. Embarazo de 28 semanas
3.400	200	124	2,13	3,71	CyA+ Azatioprina +Prednisona+ Comp. B+ Calcio+ Hierro+ Ac Fólico +AlfaMeDopa +Hidroclorotiazida (*)
3.412	200	66	2,00	7,25	CyA+ Azatioprina +Prednisona+ AlfaMeDopa +Hidralazina
3.419	250	172	2,00	3,46	Idem
3.898	200	171	2,20	2,82	CyA+ Azatioprina +Prednisona. Se introduce Atenolol y Allopurinol
4.070	200	131	2,18	3,56	Idem. Se suspende Allopurinol. Se introduce Atorvastatina

(\*) El día 3.405 se coordinó cesárea de urgencia con 34 semanas de gestación debido a signos de sufrimiento fetal asociados a pre-eclampsia, naciendo un varón vivo.

M. Vázquez et al. (2002) (23) en la interacción de CyA con Anfotericina B refieren que entre las distintas causas que modifican el CI de la CyA se encuentra la redistribución del flujo sanguíneo por fallo en la funcionalidad renal, determinando un aumento del CI hepático de CyA. Este hallazgo vuelve a presentarse en la paciente de iniciales NP como consecuencia secundaria tanto del tratamiento con Alopurinol como de la situación patológica de preeclampsia al final de la gestación.

### Conclusiones

El seguimiento de la evolución del sistema medicamento-paciente ha sido conducido midiendo las concentraciones de predosis de CyA, calculando el CI<sub>op</sub>, y midiendo las concentraciones séricas de creatinina, con un error supuestamente bajo (sólo el analítico) al evitar la imprecisa determinación de la concentración media del medicamento.

Los resultados pusieron de manifiesto modificaciones del sistema debido a interacciones medicamentosas y a variaciones del caudal sanguíneo relativo destinado al hígado. Este punto ya había sido puesto en evidencia por nuestro grupo de investigación, demostrando que la interconexión de los órganos por el aparato circulatorio no excluye que sustancias depuradas principalmente por metabolización hepática sufran alteración de su eliminación cuando se afecta el caudal sanguíneo de otro órgano, como el del riñón en estos casos.

El seguimiento frecuente y prolongado de los pacientes trasplantados renales permite optimizar la terapia con la CyA, tratando de alcanzar niveles de esta droga eficaces y seguros que propicien un estado de inmunosupresión adecuado, sin riesgos para el paciente trasplantado, previniendo el rechazo del órgano injertado.

**Nota final:** Una parte de este artículo fue presentada en forma de póster en Las "IX Jornadas de Farmacia Hospitalaria", organizadas por O.F.I.L-Uruguay y la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay en Montevideo en Noviembre de 2003, donde fue distinguido con el primer premio, otorgado por el Comité Científico.

### Bibliografía

1. Ferrer L, Raffán F. Enfoque Anestésico Perioperatorio de Pacientes Trasplantados previamente. Revista Colombiana de Anestesiología 2002; 30(3): 195.
2. Suárez A, Chacón R. Influencia de los Factores Inmunológicos en la Aparición del Rechazo Crónico en el Trasplante Renal Donante de Cadáver. La Habana. Publicado en Red Universitaria de Servicios telemáticos integrados para comunidades virtuales de usuarios (UNINET), 2000.
3. Winset R, Martin J, Reed L, Bateman C. Kidney Transplantation. En Organ Transplant: Concepts, Issues, Practice and Outcomes. 2002.
4. Fagiolino P. Farmacocinética y Terapéutica. Montevideo.: Editorial Profundación para el Progreso de la Química (FUNDAQUIM), 1999: 13.
5. Grevel J. Optimisation of Immunosuppressive Therapy Using Pharmacokinetic Principles. Clinical Pharmacokinetics 1992; 23 (5) : 380-390.
6. Fagiolino P, Wilson F, Samaniego E, Vázquez M. In vitro Approach to Study the Influence of the Cardiac Output Distribution on Drug Concentration. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2003; 28(2): 147-153.
7. Johnston A, David O, Cooney G. Pharmacokinetic validation of neural absorption profiling. Transplantation Proceedings 2000; 32(Suppl 3A):53S-56S
8. Belitsky P. Neoral Use en the Renal Transplant Recipient. Transplant Proceedings 2000; 32: 10S-19S.
9. USP Drug Information. Vol. I. Editorial EINSA, 1989: 673.
10. Zambrana J et al. Hiperlipidemia en Pacientes con Trasplante Cardíaco: mecanismo patogénico y tratamiento. Med. Clin. 1999; 112: 303-307.
11. Kasiske B. Cyclosporine and Lipid Peroxidation (letter). American Journal of Kidney Diseases. 1998; 31(1): 140-154.
12. Akhlaghi F, Trull A. Distribution of Cyclosporine in Organ Transplant Recipients. Clinical Pharmacokinetics. 2002; 41(9): 615.



13. Akhlaghi F, McLachlan A, Keogh A, Brown K. Effect of Simvastatin on Cyclosporine Unbound Fraction and Apparent Blood Clearance in Heart Transplant Recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997; 44: 537-542.
14. Clive D. Renal Transplant- Associate Hyperuricemia and Gout. *Journal of American Society of Nephrology*. 2000; 11: 974-979.
15. Stulnig T, Klocker H, Harwood J et al. In vivo LDL Receptor and HMG-CoA reductase Regulation in Human Lymphocytes and its Alteration During Aging, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 1995; 15:872-878
16. Florez J. *Farmacología Humana* 3ª ed. Barcelona: Editorial MASSON S.A. 1997: 395.
17. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 10ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana. 2003: 1485.
18. Fahr A. Cyclosporin: Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic*. 1993; 24(6): 473-495.
19. Kalant H, Roschlau W. *Principios de Farmacología Médica*, 6ª ed. México: Editorial Oxford University Press. 2002: 775 .
20. Stevens S, Goldman M. Cyclosporine toxicity associated with allopurinol. *Southern Medical Journal*. 1992; 85: 1265-1266.
21. Gorrie M, Beaman M, Nicholls A, Blackwell P. Drug points : Allopurinol interaction with cyclosporin. *British Medical Journal*. 1994; 308: 113.
22. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª ed. Ciudad de México: Editorial Interamericana Mac Graw-Hill. 1997: 1142.
23. Vázquez M, Boronat A, Olano I, Sánchez S, Mujica P, Fagiolino P. Seguimiento de las Concentraciones de Ciclosporina en dos Pacientes Trasplantados Renales. *Rev. O.F.I.L.* 2002; 12(2):12-19.

# Farmacovigilancia intensiva: Detección de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:24-33

CALLE G\*, ROUSSEAU M\*, LEMOS N\*\*

\*Farmacéutica asistente, integrante del Comité de Drogas Medicamentos y Farmacovigilancia y Subcomité de Farmacovigilancia, \*\* Becaria farmacéutica de Farmacovigilancia.

Hospital de Pediatría. "Juan P. Garrahan" S.A.M.I.C. Ciudad de Buenos Aires. Argentina

## Resumen

Las drogas pueden producir anemia hemolítica mediante mecanismos inmunológicos como: tipo hapteno, o inmunocomplejos, éste último es el caso de las cefalosporinas de segunda y tercera generación con hemólisis intravascular grave.

El objetivo de este estudio es establecer la prevención y alerta precoz de la anemia hemolítica causada por cefalosporinas, de segunda y tercera generación mediante la generación de alerta en pacientes hospitalizados que posean síntomas, signos, parámetros de laboratorio, o factores de riesgo asociados.

Las reacciones adversas fueron detectadas a través: del seguimiento farmacoterapéutico de pacientes, reporte voluntario e información de medicamentos, con la difusión de casos clínicos diagnosticados a través de exámenes específicos: Prueba de Coombs directa poliespecífica, monoespecífica y estudios especiales. Se asignó causalidad por el algoritmo de Naranjo (definitiva, probable, posible, dudosa) y el algoritmo de manejo de hipersensibilidad (reacciones tipo B) y severidad por la escala de la OMS (fatal, grave, moderada, leve) Se observaron cuatro casos de anemia hemolítica causada por cefalosporinas, de tercera generación, dos casos se debieron a ceftriaxone, y uno a ceftazidime (definitivos, graves) y otro clasificado como posible y moderado a ceftriaxone. Todos ellos corresponden a varones, tres de los cuales eran HIV, en estadio C3, y uno con insuficiencia renal crónica.

Los casos descritos para las cefalosporinas de tercera generación se encuadran dentro del tipo inmuno-complejo, éstos son generalmente de graves a fatales por producir hemólisis aguda intra-vascular, en todos los casos aquí descritos el valor mayor de la disminución en valor absoluto del hematocrito fue de 10 y de 7, 3 para la hemoglobina.

La correlación con el algoritmo de Naranjo y el algoritmo para manejo de hipersensibilidad inducida por drogas es definitiva y positiva respectivamente, para los tres primeros casos; probable y de riesgo futuro para el cuarto.

El equipo de Farmacovigilancia debe cumplir el objetivo de minimizar y/o evitar las reacciones adversas a medicamentos. En este caso, a través de la difusión de alertas tempranas frente a la aparición de los signos y síntomas (hemoglobinuria, dolor lumbar, palidez pro-

nunciada, ictericia, hemoglobinuria, disminución del hematocrito y hemoglobina brusca, con aumento de LDH) sugiriendo la suspensión inmediata y tratamiento adecuado del cuadro considerando el diagnóstico diferencial de anemia hemolítica por drogas.

**Palabras clave:** Anemia hemolítica, cefalosporinas, ceftriaxona, ceftazidima, farmacovigilancia.

## ***Intensive pharmacovigilance drug-induced hemolytic anemia detection related to cephalosporins***

### ***Summary***

Many drugs can produce hemolytic anemia by different immunologic mechanisms: hapten type, and immuno-complex, this one involves second and third cephalosporins generation producing serious intravascular hemolysis.

The aim of this study is to establish prevention and alert about cephalosporins-induced hemolytic anemia through the generation of alerts on hospitalized patients with associated signs, symptoms, laboratory and risk factors. The Adverse reactions detection was performed through pharmaco-therapeutic surveillance: spontaneous reporting program and drug information, communicating by bulletins diagnosed cases by specific laboratory tests: Direct antiglobulin test (DAT), polyspecific, monospecific antiglobulin tests and other specific hematological tests.

Causality was assessed by Naranjo's algorithm (definite, probable, possible, unlikely) and the algorithm for disease management of drug hypersensitivity (type B reactions) and severity by the WHO scale (fatal, serious, moderate, mild).

The research showed four hemolytic anemia cases associated to third and second cephalosporins generations, two of them were related to ceftriaxone and one to ceftazidime (definite, serious) and another one was assessed possible and moderate to ceftriaxone. All of them occurred in male infants, three were AIDS C3 and one was a chronic kidney failure syndrome. These cases were immuno-complex type, generally serious to fatal producing acute intravascular hemolysis, with a high decline in hemoglobin and hematocrit values: 7.3 and 10 respectively.

There was a good co-relation between Naranjo's algorithm and the algorithm for disease management of drug hypersensitivity, they were definite and positive respectively, for three cases and one probable and potential future risk.

The pharmacovigilance group must accomplish the purpose of minimizing and/or preventing adverse reactions to drugs. In this case, by the divulgation of early alerts about signs and symptoms (hemoglobinuria, lumbar pain, pallor, jaundice, declined hemoglobin and hematocrit values, and increased LDH level). We suggest immediate drug withdrawal and treatment, considering the differential drug-induced hemolytic anemia diagnosis.

**Key Words:** hemolytic anemia, cephalosporins, ceftriaxone, ceftazidime, pharmacovigilance.

## Introducción

La anemia hemolítica causada por medicamentos ocurre raramente, se ha estimado su incidencia en 1 caso por millón con respecto a la población (1). Los mecanismos implicados son los siguientes:

Tipo hapteno:

Los medicamentos que producen principalmente esta reacción son los Betaláctamicos, siendo la penicilina el prototipo. Las moléculas referidas se unen fuertemente a la membrana del eritrocito, sobre todo a dosis altas, y en el 3% de los individuos producen IgG (inmunoglobulina G), contra proteínas de su membrana. Dichos anticuerpos pueden permanecer unidos a la membrana celular por algún tiempo luego de la suspensión de la droga. Se produce hemólisis extravascular al ser reconocidos y destruidos por los macrófagos del sistema retículo-endotelial principalmente en el bazo.

La prueba de Coombs directa es positiva debido a la IgG pegada a los eritrocitos. El suero del paciente o los anticuerpos eluidos de los eritrocitos reaccionan in vitro solo con glóbulos rojos que han sido pretratados con la droga y células no tratadas.

Se sabe que las cefalosporinas de primera generación raramente producen anemia hemolítica. Por este mecanismo actúan drogas como: cisplatino, eritromicina, tetraciclina, estreptomycin, y tolbutamida.(2,3,4)

Inmuno-complejos:

En este caso las drogas o sus metabolitos se unen a proteínas séricas para formar un antígeno complejo, éste origina anticuerpos usualmente IgM, o IgG que al unirse al antígeno, forma complejos circulantes. Cuando los complejos circulantes se unen a las membranas de los glóbulos rojos, se activa el complemento. La célula es lisada y el inmuno-complejo que posee baja afinidad por la membrana se disocia y va a un segundo eritrocito para repetir el proceso. Este "reciclado" del complejo droga-anticuerpo implica que solo pequeñas cantidades de dosis de la droga desencadenan una hemólisis a gran escala, en individuos previamente sensibilizados.

Las cefalosporinas de segunda (cefotetan), tercera (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone)

y cuarta generación han sido asociadas con numerosos episodios de anemia hemolítica por este mecanismo. Además de AINES, (diclofenac, sulindac), rifampicina, nitrofurantoína, clorpropamida, hidroclorotiazida y quinidina.

El test de Coombs directo es positivo solamente contra el complemento debido a que el lavado removería el inmuno-complejo unido a las células. Los anticuerpos usualmente IgM, o IgG requieren la presencia de la droga para reaccionar in vitro. Los eluidos de los glóbulos rojos de los pacientes no son usualmente reactivos.

Este mecanismo resulta en una destrucción masiva de glóbulos rojos con síntomas también más agudos de anemia, debido a que la hemólisis es mayormente intravascular, dejando gran cantidad de hemoglobina libre circulante, provocando hemoglobinuria y aún fallo renal agudo debido a la toxicidad renal de la hemoglobina cuando se libera en concentraciones anormales.(2,3,4,5,6).

El hallazgo del primer caso de anemia hemolítica en nuestro hospital, causada por ceftriaxone, con consecuencias graves, nos impulsó a investigar la situación internacional de esta reacción adversa, y difundir los hallazgos mas graves y frecuentes a partir de la década del 90 teniendo en cuenta su gran utilización en infecciones pediátricas moderadas o graves (7).

## Objetivos

Establecer elementos para la prevención y alerta precoz de anemia hemolítica por cefalosporinas, mediante el seguimiento de pacientes hospitalizados que posean síntomas, signos, parámetros de laboratorio, o factores de riesgo asociados y la descripción de los casos hallados para su difusión.

## Materiales y métodos

El presente estudio fue realizado en el Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan", desde junio de 1999, en que sucedió el primer caso, a agosto 2003.

Los casos de anemia hemolítica descritos corresponden a la totalidad de los que constan en la base de datos del Subcomité de Farmacovigilancia, y fueron detectados a través de los siguientes métodos:

- seguimiento de pacientes
- consulta o información de reacciones adversas
- reporte voluntario

Debido a la falta de obligatoriedad de reporte de RAM (reacciones adversas a medicamentos), no podemos asegurar el registro de la totalidad de los casos de anemia hemolítica ocurridos en nuestro hospital.

El equipo de Farmacovigilancia en su tarea habitual había difundido luego del primer caso ocurrido los datos publicados para prevenir o minimizar la gravedad de nuevos episodios.

La selección de los casos presentes corresponde al método de Farmacovigilancia Intensiva centrada en la reacción adversa ( anemia hemolítica por cefalosporinas).

La asignación de causalidad se realizó por el algoritmo de Naranjo (ver anexo 1) (8).

También se aplicó el algoritmo para manejo de hipersensibilidad inducida por drogas (ver anexo 2) (9), debido a que estas reacciones se encuadran en hipersensibilidad de tipo 2, por inmuno-complejos.

La severidad se estableció según la clasificación de la OMS (fatal, grave, moderada, leve) (10).

Los métodos de laboratorio utilizados fueron reacción de Coombs directa e indirecta. La reacción directa: detecta anticuerpos unidos a eritrocitos; indirecta: detecta anticuerpos circulantes contra los glóbulos rojos.

Los sueros poliespecíficos en la reacción de Coombs contienen suero humano anti IgG y anti C3d. Los sueros mono-específicos contienen: anti IgG, anti IgA, anti Ig M, anti C3c y anti C3d, sirven para detectar la inmunoglobulina específica o la fracción del complemento involucrada.

El resultado se expresa: positivo, con variantes de números de acuerdo a la intensidad Ej. 2+, negativo, o dudoso(+/-)

En algunos casos clínicos se describen estudios especiales, algunos diseñados por el Hematólogo, para el estudio de anticuerpos anticeftriaxone, otros describen la detección de anticuerpos irregulares.

La enzima lactato deshidrogenasa (LDH), se mide porque se produce un aumento en sangre cuando existen reacciones hemolíticas, aunque es inespecífica.

## Resultados

Se observaron cuatro casos de anemia hemolítica causada por cefalosporinas, de tercera generación, dos casos se debieron a ceftriaxone, y uno a ceftazidime (definitivos, graves) y otro caso clasificado como posible y moderado a ceftriaxone. Todos los pacientes son de sexo masculino, tres de ellos HIV con exposición previa a cefalosporinas.

*Caso 1: (ver tabla 1)*

Paciente de 6 años con diagnóstico de HIV+, en estadio C3, sexo masculino con antecedentes de haber sido medicado con ceftriaxone en tres oportunidades anteriores, con buena tolerancia (11).

Se internó en junio de 1999 por presentar bacteriemia por neumococo. En este momento recibía Zidovudina, Lamivudina, Nevirapina, Nelfinavir, Co-trimoxazol, Fluconazol y Claritromicina, al sexto día de tratamiento con Ceftriaxone a 80 mg/kg/día EV, presentó un episodio de hematuria con dolor lumbar, palidez mucocutánea, hipertermia, coincidiendo con la administración de Ceftriaxone, con caída del hematocrito (de 33% a 22%) y de hemoglobina (11,2 hasta 7,6 g/dl), y aumento de la LDH (hasta 859 U/l)

Se realizó una prueba inmunohematológica donde se observó: prueba de Coombs directa: positiva, poliespecífica positiva ++; mono-específica: antiinmunoglobulina G, negativo, antifactor del complemento 3d-3b(c3d-C3b): positivo ++. Se detectaron por técnicas de buffer PBS y SBB, anticuerpos anti-cefalosporinas-ceftriaxona.

El tratamiento se basó en la suspensión de la droga y continuó el tratamiento de complejo B y ácido fólico.

La reacción fue grave, con causalidad definitiva por el algoritmo de Naranjo, positiva para el algoritmo para manejo de hipersensibilidad inducida por drogas, requirió tratamiento, prolongó la hospitalización, con riesgo de vida y el paciente se recuperó ad integrum.

Fue detectada en el trabajo diario de seguimiento de pacientes, incluso el aporte del farmacéutico ayudó a establecer el diagnóstico diferencial.

*Caso 2: (ver tabla 1)*

Paciente de 3 años, sexo masculino, HIV de

TABLA 1

*Relación de casos observados de anemia hemolítica causada por cefalosporinas*

	Droga	Sexo	Edad	Enf. base	Coombs directa	Estudios específicos	Descenso hematocrito y hemoglobina (en valor absoluto)*	Severidad	Causalidad (Naranjo)	Algoritmo Hipersensibilidad
1	Ceftriaxone	M	6a	HIV	+	+	11 y 4.6	Grave	Definitiva	Positivo
2	Ceftazidime	M	3a	HIV	+	+	21.5 y 6.5	Grave	Definitiva	Positivo
3	Ceftriaxone	M	14 m	IRC	No consta	No consta	24.3 y 7.3	Grave	Definitiva	Positivo
4	Ceftriaxone	M	5a	HIV	+/-	Dudosos	10.1 y 3.3	Grave	Probable	Riesgo futuro

\*se tomaron los valores con mayor diferencia.

transmisión vertical en estadio C3, con antecedentes de bronquiolitis, otitis media aguda, neumonía, desnutrición, Chagas congénito, varicela impetiginizada, anemia severa, rash eritematoso a clindamicina.

Fue medicado con Ceftriaxone, Ceftazidime (5 veces en total con cefalosporinas), Vancomicina, Claritromicina, Imipenem, Cotrimoxazol, Griseofulvina, Azitromicina, Fluconazol, Benznidazol, Ciprofloxacina, Amikacina y tratamiento antiretroviral desde el nacimiento con mala adherencia, con alto riesgo social.

En febrero de 2002, a los 3 años, por un síndrome febril se internó con otitis media crónica con cultivo positivo a *Pseudomona* sp, sufrió una reacción febril coincidente con la administración de Ceftazidime, la hemoglobina cayó de 11,3 a 4,8 g/dl y el hematocrito de 35,4 % a 13,9% desde el primer día que recibió Ceftazidime al séptimo día en que fue suspendido. LDH: 1012UI/L.

La prueba de Coombs directa poliespecífica fue positiva 4+, mono específica anti IgG 3+, y anti C3b da 3+.

Indirecta: anticuerpos irregulares positiva.

Identificación del anticuerpo: anticuerpo panaglutinante inespecífico a 4°C y en fase de Coombs.

Estudios especiales: detección de anticuerpos irregulares: auto anticuerpos panaglutinantes.

Eluido de glóbulos rojos: reactivos autoanticuerpos panaglutinantes.

El paciente requirió tratamiento: una transfusión de sangre, metilprednisona, complejo B, ácido fólico y se rotó el tratamiento a amoxicilina/clavulánico. Al no diagnosticarse precozmente se siguió administrando el antibiótico causante del efecto hemolítico, agravando el cuadro.

La reacción fue grave, con causalidad definitiva por el algoritmo de Naranjo, positiva para el algoritmo para manejo de hipersensibilidad inducida por drogas, puso en riesgo la vida, prolongó la hospitalización, y el paciente fue recuperado ad integrum con suspensión de la droga y el tratamiento descripto.

Fue detectada por consulta del infectólogo al subcomité de farmacovigilancia.

*Caso 3: (ver tabla 1)*

Paciente de 14 meses, sexo masculino, 5 kg, con insuficiencia renal crónica secundaria a reflujo vesicouretral bilateral, con pielonefritis por un síndrome genético. Tenía antecedentes de neumonía, bronquiolitis, sepsis por *Klebsiella*, y cirugías vesicouretral.

Fue medicado anteriormente con Cefalotina, Ceftazidime, Ceftriaxone (7 veces en total con cefalosporinas, 3 veces con Ceftriaxone), Meropenem, Amikacina, Gentamicina, Ampicilina-sulbactam, Ampicilina, Ciprofloxacina y Nitrofurantoína.

En julio de 2002, recibió Ceftriaxone a 50 mg/kg/día, por presentar cuadro febril de varios días de evolución durante seis días, tuvo un episodio de palidez, piel reticulada, y temperatura de 39°C, (Hemoglobina de 8,1, hematocrito 24,8%, y llega a valores de 4,6 g/dl y 14,6 respectivamente.) Se suspendió el antibiótico y se rotó a meropenem y amikacina y se trató con transfusión de glóbulos rojos y plaquetas (llegaron a un valor de 13000), no se sospechó anemia hemolítica. Se recuperó.

En febrero de 2003, dos horas después de recibir ceftriaxone, presentó fiebre 38,5°C, con temblor, palidez cutáneomucosa, reticulado marmóreo, con regular perfusión distal, con hipoxemia, cianosis, que cedieron al bajar la temperatura. El hemocultivo y urocultivo fueron negativos. El hematocrito y hemoglobina, previos eran de 35%, y 11,6 luego caen a 10.7% y 3,4g/dl respectivamente. El valor de LDH llegó a 491UI/L 10 días después del evento adverso.

La reacción de Coombs directa no consta en la historia clínica del paciente. No obstante el diagnóstico se consideró anemia hemolítica por Ceftriaxone, por la evaluación clínica y los contundentes resultados de laboratorio.

El antibiótico se rotó a amoxicilina-clavulánico, recibió complejo B, ácido fólico, y transfusiones de sangre.

La reacción fue grave, definitiva por el algoritmo de Naranjo, positiva para el algoritmo para manejo de hipersensibilidad inducida por drogas, con riesgo de vida, prolongó la hospitalización, el paciente se recuperó ad integrum.

Fue detectada por consulta del médico y posterior seguimiento del paciente.

*Caso 4: (ver tabla 1)*

Paciente de 5 años, HIV en estadio C3, transmisión vertical, sexo masculino, diagnosticado a los 10 meses, cursó neumonías a repetición, anemia crónica, miocardiopatía dilatada, episodios de convulsiones febriles, pancreatitis crónica y desnutrición severa, fue internado en varias ocasiones, tratado con Ceftriaxone y Ceftazidima.

En 2002 se internó por dificultad respiratoria, aumentó de requerimiento de oxígeno, desnutrición severa, diarrea y pericondritis pabellón auricular derecho, fue medicado con Ceftriaxone por dos días y presentó descenso de hemoglobina de 8.1 a 4.8 gr/dl y hematocrito de 25.7 a 15.6%, LDH aumento de 204 UI/L a 339UI/L, prueba de Coombs directa +/- (débil), se rotó a Ceftazidima cumpliendo 21 días de tratamiento.

En el 2003 se internó por otitis externa a Pseudomonas y gastroenteritis. Se medicó con Ceftriaxone durante cuatro días, con descenso de hemoglobina de 8 a 6.7 g/dl y hematocrito de 24.2 a 20.7%, presentó fiebre 38.3°C y el valor de LDH: 659UI/L. Recibió (como tratamiento) transfusión de glóbulos rojos, registrando al día siguiente valor hemoglobina 10.7 gr/dl y hematocrito 32.8%. Ante la sospecha de hemólisis se realizó la prueba de Coombs directa dando resultado positiva +/- (débil), antiIgG negativo, antiC3bd negativo, no evidenciando la presencia de anticuerpos irregulares libres en el suero del paciente, obteniendo resultado negativo en el eluido de glóbulos rojos enfrentado al panel celular convencional. Dichos hallazgos inmuno-hematológicos se pueden correlacionar con la patología de base del paciente y/o la medicación recibida. Se rotó a Ceftazidime.

La reacción fue detectada por consulta del médico tratante, fue calificada como probable por el algoritmo de Naranjo, el algoritmo para manejo de hipersensibilidad inducida por drogas, lo categoriza en riesgo futuro para las cefalosporinas, de severidad grave con riesgo de vida, prolongó la hospitalización del paciente que se recuperó ad integrum.

De todo lo ocurrido surge la recomendación de no administrar nuevamente Ceftriaxone.

## Discusión

Los casos descritos para las cefalosporinas de tercera generación se encuadran dentro del mecanismo inmuno-complejo, éstos son generalmente de graves a fatales por producir hemólisis aguda intravascular (3)

En la década del 70, el 67% de los casos de anemia hemolítica eran producidos por metildopa y el 23% por penicilina, sin embar-

## ANEXO 1

*Algoritmo de naranja*

		Si	No	No sabe
1	Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2	Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3	Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4	Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5	Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6	Aparece la reacción de nuevo al administrar placebo?	-1	+1	0
7	Se detecto el medicamento en sangre ( u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0
8	La reacción fue de mayor severidad cuando se incremento la dosis o menos severa cuando la dosis se disminuyó?	+1	0	0
9	Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10	Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

RAM Definitiva: Puntuación >9

RAM Probable: Puntuación 5-8

RAM Posible: Puntuación 1-4

RAM Dudosa: Puntuación < 0

go al final de la década del 80, el 88% eran producidos por cefalosporinas de segunda y tercera generación.(3)

Según los reportes bibliográficos, la hemólisis fatal ocurrió en 1 de 3 casos ( 33%) debido a cefoxitina y en 9 de 19 casos (47%) debido a ceftriaxone (1,2).

En un estudio de cohorte, publicado en 2002, de Huerta y Garcia (12) se concluye que las cefalosporinas son los antibióticos que actualmente tienen mayor riesgo relativo (13.8, 95% CI 3.6-52.6) de causar discrasias sanguíneas, principalmente en los grupos de pacientes reciente uso ( 8-30 días).

Al momento de registrarse en el hospital el primer evento (1999) compatible con anemia hemolítica por cefalosporinas, la bibliografía consultada refería 3 casos fatales:

1. Niño de dos años con anemia falciforme tuvo una reacción hemolítica fatal después de

la administración de una dosis endovenosa de ceftriaxone, los estudios de laboratorio demostraron la presencia de anticuerpos IgM contra ceftriaxone (6).

2. (Un) niño con leucemia mieloide crónica, sufrió hemólisis masiva fatal después de administración de ceftriaxone, investigada retrospectivamente, después del conocimiento del caso anteriormente descrito (5).

3. (Un) paciente de ocho años HIV +, con sepsis y coagulación diseminada intravascular, medicado con ceftriaxone, presenta después de la primera dosis: hemoglobinuria, con descenso de hemoglobina sérica, después de la segunda dosis repitió un episodio de hemoglobinuria microscópica y ante la tercera dosis, presentó hemoglobinuria, disnea, dolor lumbar con descenso marcado de hemoglobina a 4.1g/dl, falleciendo seis horas después de transfundido (13).



En el presente estudio fueron detectados y reportados cuatro eventos adversos compatibles con anemia hemolítica por drogas. Dos de ellos fueron confirmados por test específicos (caso 1 y 2), uno con clínica y valores hemoglobina, hematocrito y LDH y un episodio anterior que hacen definitiva la causalidad a pesar de no constar la reacción de Coombs en la historia clínica (caso 3) y el cuarto paciente presentó un test calificado como débil en el informe de laboratorio. Todos los casos tenían antecedentes de haber recibido cefalosporinas.

Luego de la aplicación del algoritmo para manejo de hipersensibilidad inducida por drogas, se concluye que el resultado de los tests determina la positividad en tres de los casos, y en el cuarto debido a la negatividad de la mayoría de los tests específicos, da la posibilidad de ubicar al paciente en una situación de alerta futura en cuanto a la ocurrencia de nuevos eventos adversos relacionados a la hemólisis. En nuestro caso de acuerdo a los registros de exámenes clínicos, físicos y descripción correspondiente a los hechos posteriores a la administración de la droga sospechada, se puede considerar la posibilidad de que el cuadro que presenta el paciente sea compatible con anemia hemolítica, aunque no exista la confirmación definitiva por tests específicos.

La correlación con el algoritmo de Naranjo es definitiva para los tres primeros casos y probable para el cuarto, no obstante el test de manejo de hipersensibilidad, permite catalogar el riesgo futuro en el paciente con respecto a la reexposición a la droga o su grupo químico relacionado, por lo que consideramos que es más útil en las reacciones de tipo B de hipersensibilidad 2 como es el caso de estas reacciones.

En los casos descritos por la literatura hasta ahora no se conocen los factores de riesgo asociados a esta reacción, con excepción de la reacción cruzada entre cefalosporinas (1), sin embargo la mayoría de los casos pediátricos ocurrieron en varones (todos los casos del presente estudio), y algunos eran HIV (tres de estos cuatro casos), esto puede generar una hipótesis para posteriores estudios epidemiológicos.

De acuerdo a la bibliografía consultada y a la evidencia de los casos ocurridos en nuestro hospital, se debe evaluar la posibilidad de que

los pacientes que presentan cuadros de dolor lumbar, palidez pronunciada, ictericia, hemoglobinuria, disminución del hematocrito y hemoglobina brusca, con aumento de LDH, desarrollen anemia hemolítica por drogas, para actuar con celeridad en cuanto a la suspensión del medicamento y el tratamiento de emergencia recomendado en caso de riesgo de hemólisis intravascular masiva.(14)

Las recomendaciones generales para el tratamiento de los pacientes susceptibles son:

- Tratamiento de emergencia rápido
- Evitar las drogas factibles de producir dichas reacciones en pacientes con antecedentes.
- Evaluar cuidadosamente los antecedentes previos del paciente con respecto a la utilización de los medicamentos a administrar en el futuro.
- Establecer métodos específicos de diagnóstico
- Brindar pautas de alerta a los pacientes (9)

La actuación del equipo de farmacovigilancia luego de ocurrido el primer caso, además del asesoramiento a los médicos acerca de estas reacciones, posibilitó un beneficio al paciente al que pudo tratarse rápidamente al poder diagnosticarse la reacción adversa. La edición de un boletín de Farmacovigilancia resultó favorable para difundir esta información y útil para los casos ocurridos a posteriori(15). Este es un ejemplo de actuación en atención farmacéutica en el marco de las tareas de farmacovigilancia.

## Conclusiones

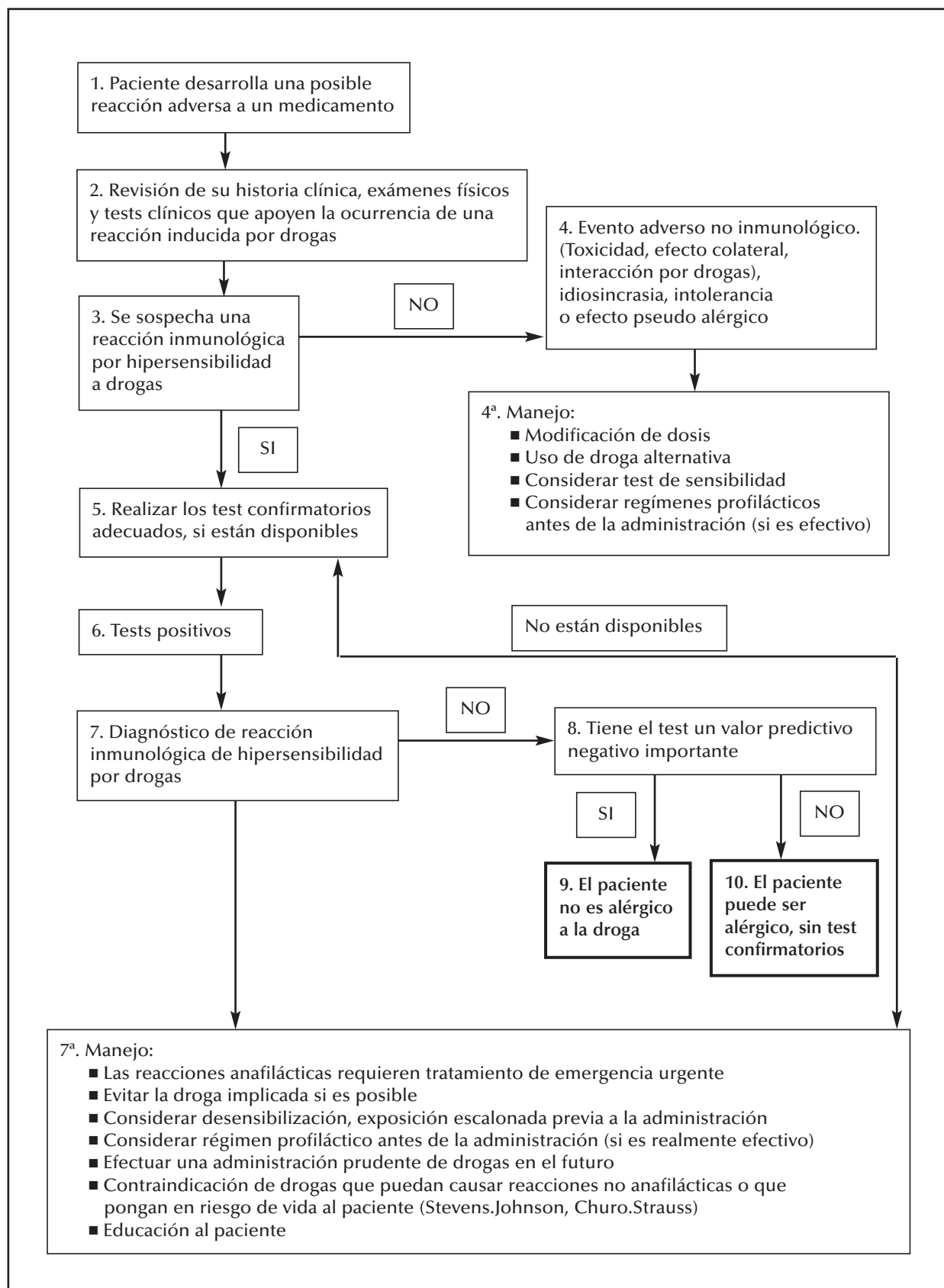
Una de las principales funciones del equipo de farmacovigilancia es la reducción o minimización de reacciones adversas, que puede lograrse a través de la difusión de alertas y la actuación directa en el cuidado del paciente, en todo lo referido a los riesgos y beneficios del uso de los medicamentos.

En el futuro se espera poder establecer un mecanismo sistematizado de detección precoz de estos eventos.

## Bibliografía

1. Arndt AP, Garratty G. Cross-Reactivity of Cefotetan and Ceftriaxone Antibodies, Associated With Hemolytic Anemia, With

## ANEXO 2

*Algoritmo para el Manejo de Hipersensibilidad a Drogas*

- Other Cephalosporins and Penicillin Am J Clin Pathol 2002; 118 (2) 256-62.
2. Kelley D, Triulzi DJ. New Concepts in Drug-induced Hemolytic Anemias. Transfusion Medicine Update Oct 1996. Disponible en [www.itxm.org/TMU1996/tmu10-96.htm](http://www.itxm.org/TMU1996/tmu10-96.htm).
  3. Lightfoot T. Drug-induced immune hemolytic anemia. Transfusion Medicine Quarterly. Am Red Cross. Sep 2002. Disponible en [www.redcrosslife.org/hospital/pdf/tmq16.pdf](http://www.redcrosslife.org/hospital/pdf/tmq16.pdf)
  4. Stein RS, Neff AT. Immune Hemolytic Anemia. Hematology board review manual., hospital physician 2001; vol 1 parte 4. Disponible en [http://www.turnerwhite.com/pdf/brm\\_Hem\\_pre1\\_4.pdf](http://www.turnerwhite.com/pdf/brm_Hem_pre1_4.pdf).
  5. Lascari AD, Amyot K. Fatal hemolysis caused by ceftriaxone. J Pediatr 1995; 126:816-7.
  6. Bernini JC, Mustafa MM, Sutor LJ, Buchanan GR. Fatal hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. J Pediatr 1995;126:813-5.
  7. Pharmacotherapy 1997 A Monthly Newsletter for Health Care Professional's Children. Ceftriaxone Use in Children. 3(2) disponible en: [www.healthsystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharm/news/FEB97.PDF](http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharm/news/FEB97.PDF).
  8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981. 20:239-245.
  9. Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter. Ann Allergy Asthma Immunol (Dec) 1999;83:665-700.
  10. Uppsala Monitoring Centre. WHO Programme for International Drug Monitoring Disponible en: [www.who.pharmasoft.se/who progr.html](http://www.who.pharmasoft.se/who progr.html).
  11. Stankievich E, Garcia Arrigoni P, Rodriguez S. Crisis hemolítica no fatal asociada a ceftriaxone en un niño con SIDA. Arch argent pediatr 2001;99(1)/comunicación breve.
  12. Huerta C, García Rodríguez LA. Risk of Clinical Blood Dyscrasia in a Cohort of Antibiotic Users. Pharmacotherapy 2002; 22 (5):630-636
  13. Borgna Pignatti C, Bezzi TM, Reverberi R. Fatal ceftriaxone induced hemolysis in a child acquired immunodeficiency syndrome. Pediatr Infect Dis J 1995;14:1116-17.
  14. Carley A. Anemia: When is it not iron deficiency? Pediatr Nurs 2003 29(3):205-11.
  15. Calle G, Rousseau M, Hermilla MV. Farmacovigilancia II Centro de información de Medicamentos.CIME. Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan" 2000. Año 3 n°16. Disponible en <http://www.garrahan.gov.ar/cime/Boletines/vigila2.htm>.

# Análisis mediante HPLC de Teicoplanina en soluciones para administración parenteral

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:34-39

\*BRAMUGLIA GF, \*CURRAS V, \*CÁCERES GUIDO P, \*MATO G,

\*\*GOLBERG B, \*\*TREJO J, \*\*SOSA S, \*\*GONZÁLEZ M, \*\*MONTERO CARCABOSO A

\*Grupo de Farmacocinética Aplicada (Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Universidad de Buenos Aires, Área de Farmacia, Laboratorio Central.

Hospital de Pediatría J.P.Garrahan.

\*\*Departamento de Biología, Area Bio-Química Farmacéutica.

Universidad JF Kennedy.

Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

La teicoplanina es un antibiótico glicopéptido usado en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilino – resistente. A diferencia de la vancomicina, puede ser administrado tanto por vía intravenosa como intramuscular, siendo su potencial de nefro y ototoxicidad sensiblemente inferior.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar y validar un método de análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), en comparación con el método clásico de valoración microbiológica, y demostrar si existe una firme correlación entre ambos. El método cromatográfico fue utilizado para el estudio de la estabilidad de diversas formulaciones de teicoplanina preparadas para administración intramuscular e intravenosa.

El R<sup>2</sup> para la recta de regresión construida representando los valores de concentración obtenidos con ambos métodos fue 0.96. En las soluciones en dextrosa al 5% de teicoplanina 2 mg/ml, conservadas a temperatura ambiente, la concentración de teicoplanina disminuye un 10% luego de 24 horas, y conservadas en heladera, se observa una disminución de la concentración mayor al 10% luego de 48 horas. Para el caso de las soluciones de teicoplanina 100 mg/ml en lidocaína 1%, conservadas tanto a temperatura ambiente como en heladera, la disminución de la concentración no fue mayor al 10%

---

Correspondencia:

Dr Guillermo F Bramuglia

Cátedra de Farmacología, FFyB, UBA.

Junín 956, 5to piso (1113). Buenos Aires. Argentina

Email: gbram@ffyb.uba.ar

durante 10 días. Las soluciones para administración intramuscular de teicoplanina en lidocaína 1%, conservadas tanto a temperatura ambiente como en heladera se mostraron más estables y podrían ser utilizadas como alternativa a la administración intravenosa, por vía intramuscular lo que permitiría reducir el dolor asociado a la administración. Estudios futuros deberían realizarse para determinar la biodisponibilidad de esta asociación.

*Palabras clave:* Teicoplanina, estabilidad, HPLC, análisis microbiológico.

## ***Analysis through Teicoplanin HPLC in solutions for parenteral administration***

### ***Summary***

Teicoplanin is a glycopeptide antibacterial used for therapy of infections related to Gram positive microorganisms, including methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. It is obtained from cultures of *Actinoplanes teichomyceticus*, and it has six major and 4 minor components. In this study, we have developed and validated a high performance liquid chromatography (HPLC) method to quantificate the major active teicoplanin components, and we compared the results obtained through this methodology and a microbiologic method used for the quantification of the antibacterial activity of teicoplanin.

The chromatographic method was used to assess the stability of intravenous and intramuscular teicoplanin formulations.

When the teicoplanin 2 mg/ml in D5W solution, was stored at room temperature, teicoplanin concentration decreased 10 % after 24 hours. When stored at 4°C, the concentration decrease was greater than 10 % after 48 hours.

When the teicoplanin 100 mg/ml in lidocaine 1% solution, was stored at room temperature or at 4°C, the teicoplanin concentration decrease was not greater than 10 % after 10 days.

The teicoplanin 100 mg/ml in lidocaine 1% solution for intramuscular use was more stable, and it could be used as an alternative to the intravenous administration, by the intramuscular route, minimizing pain associated to the administration.

*Key words:* HPLC, teicoplanin, stability, microbiological assay.

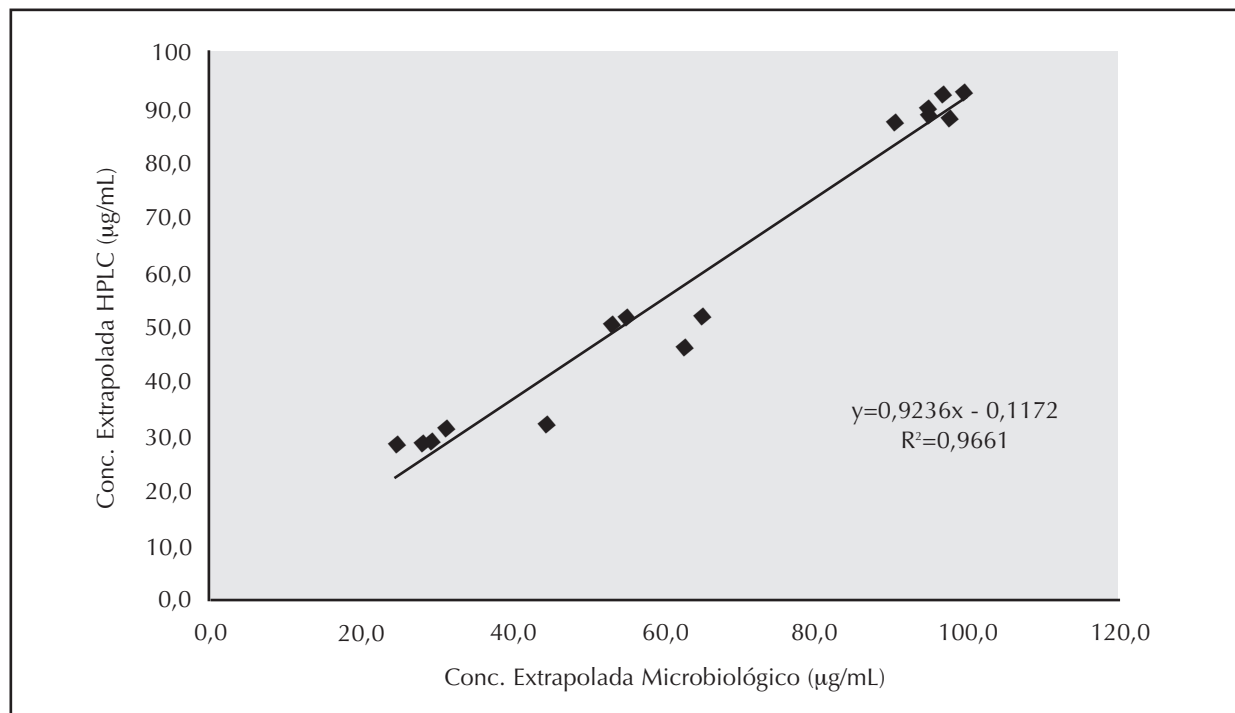
### **Introducción**

La teicoplanina es un antibiótico glicopéptido usado en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* metilino-resistente. El glicopéptido, obtenido de cultivos de *Actinoplanes teichomyceticus*, está formado por seis componentes mayores (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4, A2-5, A3-1) y cuatro componentes menores (1).

A diferencia de la vancomicina, puede ser administrado tanto por vía intravenosa como intramuscular, siendo su potencial de nefro y ototoxicidad sensiblemente inferior. Debido a su prolongado tiempo de semivida plasmático puede ser administrado cada 24 horas. Estas características hacen que su uso sea muy adecuado en pacientes pediátricos. La determinación de la estabilidad del producto reconstituido por el servicio de farmacia permitiría establecer algunas pautas de conservación y

FIGURA 1

### Correlación de resultados obtenidos por los métodos cromatográfico y microbiológico.



Se obtuvo un coeficiente de determinación  $R^2$  de 0.96 para la recta de regresión construida representando los valores de concentración obtenidos por ambos métodos.

una fecha de vencimiento adecuadas. Asimismo, la combinación con lidocaína permitiría reducir el dolor al administrarlo por vía intramuscular. Aunque en trabajos previos se han informado metodologías de análisis mediante cromatografía líquida (2) la cuantificación se realiza habitualmente mediante métodos microbiológicos. En este trabajo se ha desarrollado y validado un método de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) para la cuantificación de los principales componentes activos de la teicoplanina y se compararon los resultados obtenidos mediante esta metodología de cuantificación y un método microbiológico utilizado para la cuantificación de la actividad microbiológica de los glicopéptidos de la teicoplanina. El método cromatográfico fue utilizado para el estudio de la estabilidad de diversas formulaciones de teicoplanina preparadas para administración intramuscular e intravenosa.

### Materiales y métodos

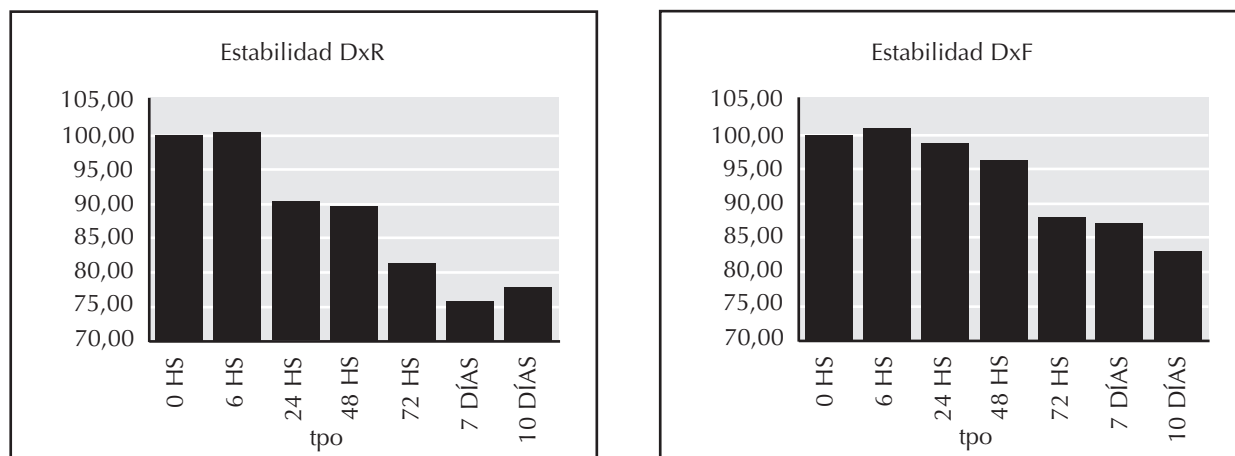
Las concentraciones de los glicopéptidos de teicoplanina fueron determinadas mediante HPLC acoplado a un detector de arreglo de diodos. Se utilizó una columna C18 Supelcosil, de 5 µm de diámetro de partícula. La fase móvil utilizada fue acetonitrilo:fosfato sódico monobásico 0.025 M, pH:6 (30:70), y un flujo de 1.5 mL/min. La longitud de onda fue de 214 nm. La concentración de teicoplanina se determinó a partir de la suma de las áreas cromatográficas de los componentes A-2, A2-3, A2-4 y A-5.

El coeficiente de variación intra-día fue de 1.59 % y el coeficiente de variación inter-día de 2.33%. El rango de linealidad estudiado fue de 10 a 100 µg/mL.

Se puso a punto una técnica de valoración microbiológica de teicoplanina basada en la medida del diámetro de los halos de inhibi-

FIGURA 2

**Estabilidad de las soluciones en dextrosa**



Estabilidad de las soluciones en dextrosa al 5% de teicoplanina 2 mg/mL hasta 10 días expresado como % de la concentración a tiempo=0. Conservadas a temperatura ambiente (A), y conservadas en heladera (B).

ción al crecimiento de la bacteria *Staphylococcus Aureus* ATCC 6538, siguiendo el protocolo de Valoración de Antibióticos por Difusión en Placa. Se cultivó la bacteria con inóculos de  $10^8$  ufc/mL, en agar Mueller-Hinton por sextuplicado, y se midieron 16 muestras problema de teicoplanina en forma paralela por los dos métodos, cromatográfico y microbiológico, cubriendo todo el rango de concentraciones (bajo, medio, alto).

Se estudio por HPLC la estabilidad de las formulaciones reconstituidas a partir de Targocid 400 mg IM/IV (Hoechst Marrion Roussel). La primera fue una disolución de teicoplanina 2 mg/mL en dextrosa 5% (TeDx) preparada para administración intravenosa (frente a un control en agua estéril apirógena, denominado TeNoDx); la segunda, teicoplanina 100 mg/ml en lidocaína 1% (TeLid) preparada para administración intramuscular (también frente a un control disuelto en agua esteril apirógena denominado TeNoLid). Cada una de las muestras se dividió en dos, conservando una a 2-4 °C en heladera (denominadas TeDxF, TeNoDxF, TeLidF, TeNoLidF) y la otra a T° ambiente (22 °C) (denominadas TeDxR, TeNoDxR, TeLidR yTeNoLidR). Las disoluciones se analizaron recién preparadas (t=0 hs) y a las 6, 24, 48, 72 horas, 7 y 10 días. La concentración a t=0 se tomó como el 100 %.

**Resultados**

La gráfica que correlaciona los resultados obtenidos por los métodos cromatográfico y microbiológico se encuentra recogida en la figura 1. Se obtuvo un coeficiente de determinación R2 de 0.96 para la recta de regresión construída representando los valores de concentración obtenidos por ambos métodos.

En la figura 2 (A y B) se observa que para las soluciones en dextrosa al 5% de teicoplanina 2 mg/ml, conservadas a temperatura ambiente, la concentración de teicoplanina disminuye un 10% luego de 24 horas, y conservadas en heladera, se observa una disminución de la concentración mayor al 10% luego de 48 horas (TeDxR promedio 24 hs: 90,3%, TeDxF promedio 48 hs: 96,5%). Tal descenso de la concentración no se observa en las disoluciones en agua esteril apirógena (TeNoDxR promedio 24 hs: 105,0%, TeNoDxF promedio 48 hs :106,0%) lo que hace pensar en una incompatibilidad a largo plazo entre la dextrosa y la teicoplanina.

Para el caso de las soluciones de teicoplanina 100 mg/mL en lidocaína 1%, conservadas tanto a temperatura ambiente como en heladera, la disminución de la concentración no fue mayor al 10% durante 10 días (figura 3A y 3B) (TeLidR promedio10 días: 90,5%, TeLidF

FIGURA 3

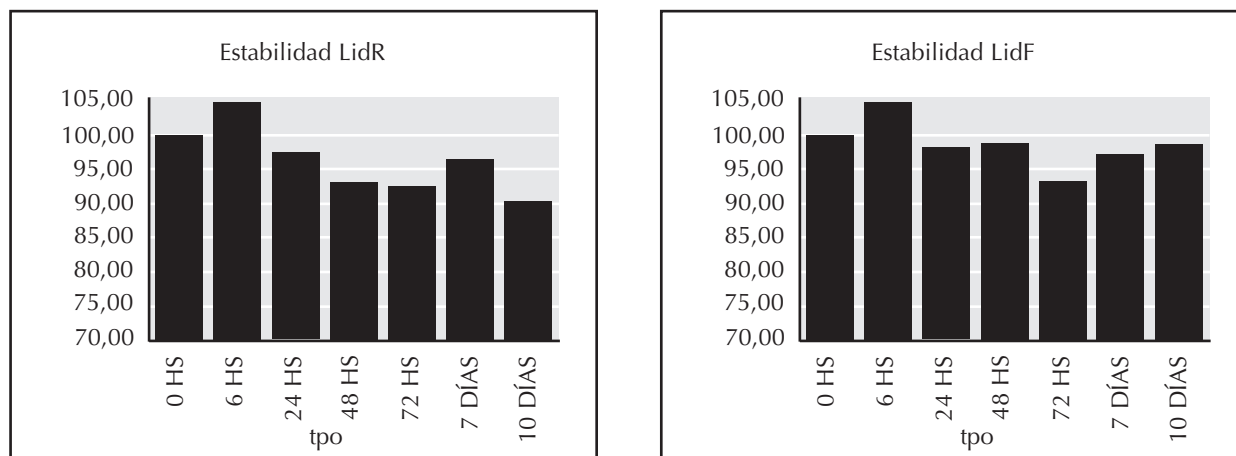
*Estabilidad de las soluciones en lidocaína*

Figura 3. Estabilidad de las soluciones en lidocaína al 1% de teicoplanina 100 mg/mL hasta 10 días expresado como % de la concentración a tiempo=0. Conservadas a temperatura ambiente (A), y conservadas en heladera (B).

promedio 10 días: 99,0%). No se encontró diferencia con el control disuelto en agua para inyección (TeNoLidR promedio 10 días: 90,3%, TeNoLidF promedio 10 días: 92,8%).

### Conclusiones

Ante la ausencia de kits validados de medición automática de este fármaco, resulta de interés lo que se concluye de este estudio: la demostración de que es posible cuantificar teicoplanina en soluciones acuosas por HPLC, ya que existe muy buena correlación entre el método cromatográfico desarrollado y un método microbiológico análogo a los habitualmente empleados para cuantificar teicoplanina. Las soluciones parenterales de teicoplanina 2 mg/mL en dextrosa 5%, conservadas a temperatura ambiente, son estables durante 24 horas, y conservadas en heladera, durante 48 horas, datos que coinciden con la bibliografía (1, 2).

Las soluciones para administración intramuscular de teicoplanina 100 mg/mL en lidocaína 1%, conservadas tanto a temperatura ambiente como en heladera se mostraron más estables y podrían ser utilizadas como alternativa a la administración intravenosa, por vía

intramuscular lo que permitiría reducir el dolor asociado a la administración.

El complejo antibiótico glicopeptídico teicoplanina es muy apropiado para su uso en pediatría (3, 4), incluso en administraciones con frecuencias de cada 24 o 48 horas principalmente en tratamientos ambulatorios. Estudios futuros son necesarios para determinar la validez de esta técnica en muestras biológicas, así como también la biodisponibilidad de esta asociación.

### Bibliografía

1. Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clinical Pharmacokinetics*, 2000, 39:167-183.
2. Loos B, Luthy R. Determination of teicoplanin concentration in serum by HPLC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987, 31: 1222-1224.
3. Paap CM, Nahata MC, y col. Clinical pharmacokinetic of antibacterial drugs in neonates. *Clinical Pharmacokinetics*, 1990, 19: 280-318.
4. Butler DR, Kuhn RJ, y col. Pharmacokinetics of anti-infective agents in pediatric patients. *Clinical pharmacokinetics*, 1994, 26: 374-395.



# Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:39-44

\*GARCÍA ERCE JA, \*\*URBIETA SANZ E, \*\*\*CARCELÉN ANDRÉS J, \*\*\*\*CUENCA ESPIÉRREZ J, \*\*\*\*\*IZUEL RAMI M

\*Doctor en Medicina y Cirugía. FEA Hematología y Hemoterapia.  
Servicio Regional de Hematología y Hemoterapia.

\*\*Doctora en Farmacia. FEA Farmacia.  
Servicio de Farmacia.

\*\*\*Licenciada en Farmacia. FEA Farmacia.  
Servicio de Farmacia.

\*\*\*\*Doctor en Medicina y Cirugía. FEA Cirugía Ortopédica y Traumatología  
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

\*\*\*\*\*Licenciada en Farmacia. Residente III.  
Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

## Resumen

La comercialización en nuestro país a comienzos del año 2002 de la primera especialidad de hierro intravenoso (hierro sacarosa: Venofer®) ha supuesto la cobertura de la laguna terapéutica que constituían aquellas situaciones en las que el hierro oral era ineficaz o resultaba contraindicado. En el presente trabajo se revisan en primer lugar las bases fisiopatológicas que avalarían la utilización del hierro por vía intravenosa - situaciones clínicas en las que se produce un déficit funcional de hierro, además de las que suponen un déficit orgánico y existe intolerancia al hierro oral- y en segundo lugar las principales características del nuevo fármaco y las diferencias más importantes con otros preparados parenterales. En nuestro centro hemos experimentado un notable incremento de la utilización de hierro intravenoso en diferentes servicios médicos y quirúrgicos tras la aparición de la nueva forma farmacéutica. En nuestra opinión, estaría justificado por los probables beneficios de esta terapéutica en numerosos tipos de pacientes, así como en su franca mejora del perfil de seguridad.

*Palabras clave:* **hierro intravenoso, hierro sacarosa, déficit funcional de hierro, anemia.**

---

Correspondencia:  
Elena Urbietta Sanz  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Avda. Isabel La Católica 3-5 - 50009 Zaragoza  
e-mail: elenaurbieta@hotmail.com

## ***Intravenous Iron: others considerations about its use***

### **Summary**

The introduction of the first intravenous iron product (iron sucrose, Venofer (R) in our country on the beginning of 2002 has ended with the lack of available alternatives for those situations where oral iron was inefficient or contraindicated.

On the following article the physiopathological basis that would endeavor the use of intravenous iron such as clinical situations wich lead to functional iron defficiency (FID) or situations of iron defficiency with oral iron intolerance are looked into on the first place. In addition the new drug's main features and differences with other parenteral formulations are analyzed.

In our hospital we have noticed an outstanding increase in the usage of iron sucrose in some surgical and medical units after the introduction of this product. In our opinion, and due to the several advantages it can provide this increase in the usage would be justified.

*Key Words:* **intravenous iron, iron sucrose, functional iron defficiency, anaemia.**

### **Introducción**

La comercialización en nuestro país a comienzos del año 2002 de la primera especialidad de hierro intravenoso (hierro sacarosa: Venofer®) supuso la cobertura de la laguna terapéutica que constituían aquellas situaciones en las que el hierro oral era ineficaz o resultaba contraindicado. Hasta ese momento los preparados de hierro intravenoso utilizados en España (generalmente gluconato férrico, Ferrlecit®) se obtenían a través de su importación como medicamento extranjero.

La utilización de hierro intravenoso, además de mejorar la terapéutica de los pacientes refractarios o intolerantes al hierro oral, supone un importante avance en la utilización eficiente de la eritropoyetina en pacientes con anemia renal y anemia perioperatoria, ya que mejora la respuesta del organismo a ésta y disminuye las dosis de eritropoyetina necesarias para mantener los niveles de hemoglobina (Hb) y hematocrito en los rangos dentro de la normalidad o al menos para evitar la necesi-

dad de un tratamiento sustitutivo mediante transfusiones alogénicas (1,2,3).

En el presente trabajo se pretende realizar una breve revisión de la fisiopatología recientemente actualizada (4,5), en relación con la anemia asociada a trastorno crónico o inflamatorio, que justificaría la utilización de la vía intravenosa para la administración de hierro, así como describir las características de la nueva especialidad de hierro sacarosa frente a otras formas de hierro parenteral.

### **Fundamentos fisio-patológicos de la utilización clínica de hierro intravenoso**

La anemia ferropénica es considerada la enfermedad con mayor prevalencia en el mundo, incluso en los países desarrollados. Se estima una prevalencia del 30% de la población mundial, constituyendo un problema de salud pública (6). En cambio, el déficit de hierro sin anemia acompañante, o sea un estatus de carestía, ferropenia o déficit orgánico, alcanzaría una prevalencia muy superior,

sobretudo en poblaciones de riesgo como niños, mujeres en edad fértil y ancianos (7). Dicho déficit puede no sólo estar presente en el momento del ingreso hospitalario, sino que se puede desarrollar o agravar durante el mismo por las extracciones analíticas repetitivas y por las hemorragias periquirúrgicas o incluso ocultas.

En cambio, la anemia secundaria a procesos crónicos o asociada a trastornos inflamatorios se considera la segunda en incidencia, aunque llega a ser la primera entre los pacientes hospitalizados. Ésta además se suele asociar a ferropenia lo cual dificultaría su diagnóstico diferencial y correcto manejo. Se sabe que la cirugía mayor está asociada a una respuesta inflamatoria sistémica cuyos mediadores humorales (TNF $\alpha$ , IL-1, INF-gamma) inhibirían la eritropoyesis mediante la supresión del crecimiento de la colonia eritroide e indirectamente disminuyendo la producción de eritropoyetina endógena, junto a una menor vida media de los eritrocitos y un secuestro clásico del hierro por el sistema mononuclear-macrofágico (6).

Además estas citoquinas, según los conocimientos vigentes hasta la actualidad, inducirían un estado de déficit funcional de hierro (DFH) caracterizado por sideropenia aunque existan niveles adecuados de reservas de hierro (ferritinemia) y niveles normales de receptor soluble de transferrina en plasma (6,8,9). Es decir, que en el estado de DFH aunque los depósitos de hierro de la médula ósea sean normales, el hierro no estaría disponible o movilizable para una correcta eritropoyesis debido a un defecto en la liberación del hierro desde los macrófagos de la médula ósea, en la cesión del hierro a la transferrina plasmática o a ambos factores.

El DFH que era característico de los pacientes en tratamiento con eritropoyetina (EPO) –conocida a partir de las experiencias del tratamiento de la anemia de la insuficiencia crónica terminal y de los pacientes dializados–, también ha sido objetivado en pacientes afectados de anemia secundaria a procesos inflamatorios, en especial a pacientes críticos (7,10). Además el DFH también se ha asociado a una respuesta inmunológica inapropiada y se ha comprobado en varios estudios que pacientes

críticos afectados de DFH aumentaron la estancia y la tasa de mortalidad. Bellamy y cols, excluyendo a pacientes anémicos y ferropénicos, encuentran una incidencia del 35% de déficit funcional de Fe en pacientes críticos analizando la presencia de hematíes hipocrómicos, asociándose a una mayor estancia en UCI (7,6 días frente a 3,3 días) ( $p < 0,001$ ), -con una clara correlación de la hipocromasia con la estancia ( $p: 0,017$ )- y una mayor duración de los episodios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (8,4 días frente a 4,6 días) ( $p < 0,02$ ) (10).

El estado de DFH no se podría corregir con hierro oral (11) puesto que la absorción intestinal de hierro estaría disminuida en pacientes con depósitos normales de hierro (6). Por el contrario, las preparaciones de intravenoso liberan el hierro elemental que se uniría directamente a la transferrina presente en el plasma. Por ello, el hierro intravenoso no sólo se debe utilizar en el “déficit orgánico de hierro”, sino también en los casos con DFH, que es aquel que, en resumen, se produce cuando los depósitos de hierro son normales o incluso elevados, pero no son capaces de movilizar o hacerlo suficientemente rápido todo el hierro necesario para la eritropoyesis en el paciente. Por lo tanto el hierro intravenoso aparecía ya como la opción terapéutica para el tratamiento del DFH en estos pacientes.

Además, muy recientemente se ha descubierto casi por casualidad –“cortando genes”– una proteína pequeña, de sólo 25 aminoácidos, cuyos niveles basales se elevarían hasta 100 veces, tanto en los casos de sobrecarga de hierro patológica como en procesos inflamatorios crónicos y agudos (12). Esta elevación sería, entre otros factores, por estímulo directo de la interleuquina 6 (IL-6), lo que produciría por un lado un bloqueo absoluto de la absorción intestinal del hierro –por acción inhibitoria sobre la proteína HFE– y por otro un secuestro del hierro por parte de los macrófagos (13,14). Esta proteína, denominada “hepcidina”, sería una de las claves para el entendimiento del complicado sistema homeostático del hierro (4,5), y que nos aclararía y confirmaría: primero, el bloqueo del hierro en los procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos; segundo, la ausencia e ineficacia de

la absorción intestinal del hierro, por ende la inutilidad de la administración de hierro oral en la mayoría de estos procesos –salvo para producir molestias gastrointestinales–; y tercero, nos explicaría la probable eficacia de la administración de hierro endovenoso en pacientes con patología digestiva –afectos de enfermedad inflamatoria intestinal–, en pacientes con intolerancia oral –en la anemia del embarazo y puerperio– y como coadyuvante al tratamiento con EPO –tanto en los pacientes nefrológicos, como en los programas de autodonación o el tratamiento de la anemia perquirúrgica de procesos inflamatorios crónicos tales como la espondilitis anquiloyética o la artritis reumatoide.

### Descripción del fármaco

El hierro sacarosa es un complejo de hidróxido de hierro III similar a la ferritina (la proteína encargada del depósito de hierro en el organismo), en el que la fracción proteica de ésta (apoferritina) se ha sustituido por un componente de tipo carbohidrato. En condiciones fisiológicas el hierro sacarosa es suficientemente estable para no liberar hierro iónico (asociado a daño tisular). Su masa molecular es de aproximadamente 43 kD (30-100kD) lo que impide que la molécula se elimine por vía renal o mediante diálisis. Por otro lado, este tamaño molecular no es suficiente para provocar inmunogenicidad, lo que sí ocurre con otros preparados previos de hierro intravenoso (no disponibles ahora en España) como el hierro dextrano (15,16).

Farmacocinéticamente, tras su inyección intravenosa el hierro-sacarosa se capta rápidamente por la transferrina, la apoferritina, las células del sistema retículo endotelial, del bazo y de la médula ósea. Al contrario que otras presentaciones de hierro intravenoso (como gluconato férrico) el hierro sacarosa no sería fagocitado por las células del parénquima hepático donde podría producir daño celular (15,16). El hierro intravenoso se elimina rápidamente del plasma (tiene una semivida de eliminación de 6 horas) de tal forma que a las 24 horas de la administración los niveles de hierro plasmáticos (sideremia) se reducirían al nivel anterior a la dosis. La eliminación renal del hierro sacarosa es baja, ésta se pro-

duce en las primeras 4 horas tras su administración y correspondería a menos del 5% del aclaramiento corporal total.

En la ficha técnica se reseña que el hierro intravenoso debería utilizarse sólo tras haber quedado demostrado mediante determinaciones analíticas el déficit de hierro en el paciente. No obstante, tal como hemos referido, el diagnóstico diferencial del mismo con la anemia asociada a procesos crónicos, y más cuando se asocian ambas entidades, es difícil con las determinaciones analíticas de rutina. Esta circunstancia, junto al DFH podría justificar obviar dicho aforismo en los casos de hemorragias o sangrados constatados, tales como los perquirúrgicos, en el ámbito hospitalario, sustituyéndolo incluso por el axioma “hemorragia=> anemia=> déficit de hierro”.

Las indicaciones aprobadas para el hierro sacarosa son la intolerancia o la falta de cumplimiento de la terapia con hierro oral y tratamiento de anemias en patologías asociadas a la mala absorción del hierro como pueden ser la enfermedad inflamatoria intestinal y la cirugía gastrointestinal. Por último también está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal y en la anemia en situaciones en las que existe necesidad de utilización rápida de grandes cantidades de hierro (como son los programas de autotransfusión, la terapia con eritropoyetina, la anemia preoperatoria y la anemia post-parto) (16,17,18).

Las preparaciones de hierro intravenosas se han asociado clásicamente con reacciones anafilácticas, aunque poco frecuentes pueden resultar fatales. Estas reacciones relacionadas con fenómenos de inmunogenicidad no parecen darse para el hierro sacarosa, sin embargo sí que se ha descrito para éste la aparición de reacciones anafilactoides o pseudoalérgicas difíciles de distinguir en la clínica de las reacciones alérgicas, pero que difieren en cuanto al mecanismo y la dosis-dependencia de la reacción. Estas reacciones pseudoalérgicas se han relacionado con la saturación de la capacidad de fijación de la transferrina lo que ocurre cuando se administran dosis superiores a las recomendadas o se infunde el preparado demasiado rápido. La frecuencia de aparición de reacciones pseudoalérgicas es baja situándose en torno al 0.0046% cifra mucho menor

TABLA 1

### *Experiencia de consumo de hierro endovenoso por servicios médico-quirúrgicos en el Hospital Miguel Servet*

Servicio	Enero-Junio 02 mg de Fe	Enero-Junio 03 mg de Fe	Incremento 2002-03	
			mg Fe	Porcentaje
Hematología /Banco Sangre	3.150	36.900	33.750	82,9%
Cirugía	1.100	6.000	4.900	81,6%
Digestivo	687,5	5.700	5.012,5	87,9%
Medicina Interna	1.100	10.500	9.400	89,5%
Hemodiálisis	97.025	129.300	32.275	24,9%
Oncología	2.875	20.200	17.325	85,7%
Neurocirugía	----	1.000	1.000	100%
Cirugía Ortopédica y Traumatológica	500	47.000	46.200	98,9%
TOTAL	106.437,5	256.600	150.162,5	58,52%

*Durante el primer semestre de 2002 se disponía de la forma extranjera de hierro gluconato (Ferlecit,) y existió solo una presencia testimonial de hierro sacarosa (Venofer,). En 2003 se dispuso únicamente de éste último. La comparación se realizó en mg de hierro administrados ya que las dos presentaciones aportan diferentes cantidades de hierro.*

que la descrita para frecuencia de aparición de reacciones anafilácticas para otros preparados de hierro intravenoso con capacidad inmunogénica como el hierro dextrano (del 0,6-2,3% de los pacientes tratados) (19).

#### Consideraciones finales

A pesar de la justificación fisiopatológica y terapéutica de la administración de hierro a pacientes quirúrgicos (20), tanto por vía oral como parenteral, para la restitución de las pérdidas hemorrágicas, tanto en la cirugía urgente como programada, su utilización es espúrea o anecdótica. En la página web de la Network for Advancement of Transfusion Alternatives ([www.nataonline.com](http://www.nataonline.com)) a finales de 2002 apareció una editorial que reflexionaba sobre la escasa utilización del Fe intravenoso a pesar que las pocas evidencias existentes, con su buen perfil de seguridad y aceptable precio, invitarían a un uso más generalizado en pericirugía (21).

Como decíamos en la introducción, en nuestro país se comercializó a comienzos del año 2002 la primera especialidad de hierro

intravenoso (hierro sacarosa: Venofer®) En la experiencia de nuestro centro encontraron, con el hierro endovenoso frente al oral, un menor tiempo para alcanzar el nivel de Hb objetivo, con una menor dosis de EPO máxima y un menor consumo total de EPO.

Por otra parte, la aparición de esta nueva forma farmacéutica supuso un incremento de entre el 80 y 90% en la cantidad de hierro administrada a pacientes en la mayoría de los servicios de nuestro Hospital (excepto hemodiálisis) cuando comparamos el primer semestre de 2002 con el mismo período de 2003, en el que ya se disponía únicamente de la especialidad de hierro sacarosa (Tabla 1) Consideramos esto un buen indicador particularmente en procesos quirúrgicos como los relacionados con cirugía ortopédica y traumatológica (COT), ya que suponen una elevada carga social y asistencial, una altísima incidencia de anemia, un alto consumo de hemoderivados y que afecta a una población anciana con un habitual déficit de hierro tanto orgánico como funcional y una ingesta alimentaria suprimida temporalmente (22).

Finalmente podemos concluir que el hierro sacarosa en COT no programada debe utilizarse frente a la vía oral en casos de intolerancia oral, de mala absorción del hierro, presencia de úlcera gastroduodenal, hemorragia activa, enfermedad inflamatoria intestinal o supresión de la ingesta en el postoperatorio, y para reponer de una forma inmediata y directa la necesidad de utilización rápida de grandes cantidades de hierro para una eritropoyesis eficaz, como ocurre en los programas de autotransfusión, la terapia con EPO, la anemia preoperatoria y la anemia post-parto.

### Bibliografía

- Rohling G, Axel P, Zimmermann P, Beymann C. Intravenous versus oral Iron supplementation for preoperative stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. *Journal of Hemotherapy & Stem cell Research* 2000; 9: 497-500
- Mercuriali F, Inghilleri G. Iron administration to optimise the effect rHuEPO in the surgical setting. *Erythropoiesis* 1995; 6: 67-76.
- Anónimo. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis transplantation*, 1999;14 (5)
- Beutler E. Unlocking the mysteries of iron homeostasis and of the anemia of chronic disease: is hepcidin the key? *Blood* 2003; 102: 775.
- Gantz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
- Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology* 2003: 40-61.
- Biesma DH, Van De Wiel A, Beguin Y, Kraaijenhagen RJ, Marx JJM. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 1995, 25: 383-9.
- Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, Van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; 85: 41-5.
- Bellamy MC, Gednaey JA. Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 1998; 352: 1903.
- Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267: 525-7.
- Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JL, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100: 3776-81.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Gantz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-3.
- Genke SG, Kulaksiz H, Herrmann T, Riedel HD, Bents K, Veltkamp C, Stremmel W. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non-transferrin-bound iron. *Blood* 2003; 102: 371-6.
- Geisser P, Baer M, Schaub E.. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Drug Research*, 1992, 42: 1439-52.
- Monografía y ficha técnica de Venofer®. Abril 2002.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
- Martindale. The complete drug reference. 33ª Edición. Pharmaceutical Press. Londres, 2002.
- Burns DL, Mascioli EA, Bristian BR. Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition* 1995;11:163-168
- Beris Photis. Perisurgical intravenous iron therapy. *Transfusion alternatives. Transfusion Medicine* 1999, 4: 35-8.
- Gasche D. Intravenous Iron sucrose- Who is using it? 2002 Nataonline.com
- Cuenca Espiérrez J, García Erce JA, Martínez Martín AA, Solano Bernad VM, Modrego Aranda FJ. Seguridad y utilidad del hierro endovenoso en la anemia aguda por fractura trocanterea de cadera en el anciano. Datos preliminares. *Med Clin (Barc)* 2004 (prensa).

# Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:45-68

MACHADO SEQUEIRA CM  
Farmacêutica Hospitalar  
Serviços Farmacêuticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra.  
Coimbra (Portugal)

## Resumo

A emergência de resistência bacteriana aos antibióticos a nível comunitário e hospitalar é uma importante ameaça à saúde humana no século XXI. Este problema de saúde pública tem implicações económicas, sociais e políticas transnacionais, determinando elevada morbidade e mortalidade, aumento de custos e soluções limitadas. Para o aparecimento e generalização das resistências contribuem o mau diagnóstico da infecção, má acessibilidade aos fármacos, utilização inadequada de antibióticos nos humanos e animais, falta de informação e a “globalização”. Para se compreenderem os mecanismos de resistência, é importante rever os 5 mecanismos de acção dos antibióticos: inibição da síntese da parede celular; inibição da síntese proteica; inibição da síntese dos ácidos nucleicos; alteração da membrana celular; e inibição do metabolismo. Os mecanismos de resistência das bactérias podem ter base genética (intrínseca ou adquirida) ou bioquímica (diminuição da acessibilidade do antibiótico ao alvo; destruição ou inactivação enzimática; alteração ou substituição das moléculas alvo). O controlo das resistências passa por 3 estratégias fundamentais: programas eficazes de controlo da infecção; vigilância epidemiológica; e optimização da utilização de antibióticos (antibiótico necessário, o mais estreito espectro, concentração correcta, momento oportuno, via segura, doente certo, e alternativa mais barata, determinando a existência de uma “política de antibióticos”). Para controlar adequadamente as resistências à escala global é necessário uma tomada de consciência generalizada, reconhecimento e estudo do problema, e uma abordagem multidisciplinar.

*Palavras chave:* Resistência aos antibióticos, Mecanismos de acção dos antibióticos, Mecanismos de resistência aos antibióticos, Utilização de antibióticos, Bactérias, Microorganismos, Infecção, Controlo da resistência aos antibióticos.

---

Correspondencia:  
Clara Margarida Machado Sequeira.  
Serviços Farmacêuticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra.  
Praceta Professor Mota Pinto,  
3000-075 Coimbra, Portugal.  
e-mail: csequeira@huc.min-saude.pt

## *Antibiotic resistance: The inadequate use of antibiotics in clinical practice*

### *Summary*

The emergency of bacterial resistance to antibiotics at community and hospital levels is an important threat to human health in the 21st century. This public health problem has transnational, economic, social and political implications, leading to high morbidity and mortality, increase costs and limited solutions. The development and spread of resistance can be due to incorrect diagnosis of the infection, bad accessibility to medicines, inadequate use of antibiotics in humans and animals, lack of information, and "globalization". To better understand the mechanisms of resistance, is important to revue the 5 mechanisms of action of antibiotics: cell wall synthesis inhibition; protein synthesis inhibition; nucleic acids synthesis inhibition; cell membrane modification; and metabolism inhibition. The bacterial mechanisms of resistance can have a genetic (intrinsic or acquired) or biochemical base (decreased antibiotic accessibility to the target; enzymatic destruction or desactivation; target molecules modification or substitution). The control of resistance to antibiotics is based on 3 fundamental strategies: effective programmes of infection control; epidemiological surveillance; and optimized use of antibiotics (necessity for the antibiotic, narrow spectrum, correct dose, right moment, safe form of administration, correct patient, and cheaper alternative, determining the existence of an "antibiotics policy"). To better control resistance at a global scale, thinking, recognizing and studying the problem is necessary, as well as a multidisciplinary approach.

**Key words:** Resistance to antibiotics, mechanisms of action of antibiotics, mechanisms of resistance to antibiotics, antibiotics use, bacteria, microorganisms, infection, control of resistance to antibiotics.

### **Introdução**

Desde a sua descoberta, os antibióticos transformaram completamente a luta da humanidade contra as doenças infecciosas (WHO, 2000). A utilização dos antibióticos, em conjunto com melhorias na sanidade, nutrição e habitação, em paralelo com o desenvolvimento dos programas de vacinação, levou a uma diminuição dramática das doenças anteriormente prevalentes que dizimaram populações, como a peste e a poliomielite (WHO, 2000). No entanto, a humanidade depara-se com uma nova crise, em que as doenças anteriormente curadas com facilidade, estão rapidamente a tornar-se difíceis de tratar devido ao problema dramático da resistência aos antibióticos (WHO, 2000). Este fenómeno pode, apesar de tudo, ser potencialmente contido. (WHO, 2000)

A resistência aos antibióticos é um problema profundo e complexo, para o qual contribuem o uso abusivo dos antibióticos nos países desenvolvidos, e o paradoxal sub-uso de antibióticos de qualidade nas nações em desenvolvimento (WHO, 2000). As doenças infecto-contagiosas permanecem uma causa importante de incapacidade, contribuindo para uma elevada mortalidade e afectando primariamente as populações mais vulneráveis (WHO, 2000). A emergência de resistência aos antibióticos é considerada por muitos como uma das mais importantes ameaças à saúde humana no século XXI (Bonten et al, 2001). A resistência microbiana é um fenómeno biológico natural, mas torna-se um importante problema de saúde pública devido à má e negligente utilização dos antibióticos (WHO, 2000). É um sinal de que os profissionais de saúde não foram bem sucedidos na abordagem do trata-



TABELA I  
**“ABC” da resistência**

- Os antibióticos permitem grandes progressos na medicina;
- O mau uso dos antibióticos leva ao aparecimento de bactérias resistentes;
- As bactérias resistentes acumulam-se e disseminam-se;
- A resistência aumenta as complicações clínicas, leva ao prolongamento da estadia hospitalar e aumenta os custos;
- O desenvolvimento de novos antibióticos é lento, caro e não pode ser garantido;
- Com o aumento das resistências e menos agentes antimicrobianos novos, a medicina moderna enfrentará retrocessos significativos.

Fonte: Organização Mundial de Saúde/CDS

mento das doenças infecciosas de forma séria e criteriosa (WHO, 2000).

Em 1887, cientistas descobriram a capacidade de adaptação dos microorganismos e a sua resistência, não apenas a modificações ambientais, mas também a agentes anti-sépticos (Louie e Bell, 2002). Paul Ehrlich foi o primeiro a descrever o desenvolvimento da resistência de um protozoário à terapêutica química no tratamento da malária (Louie e Bell, 2002). A resistência bacteriana emergiu pouco depois da introdução dos antibióticos nos anos 1930 e 1940 (Virk e Steckelberg, 2000). Em meados de 1940, 2 anos apenas após a introdução da penicilina no mercado, os cientistas observaram a emergência de uma estirpe de *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina (WHO, 2000; Walsh, 2000). Ernst Chain foi o primeiro a descrever a penicilinase, enzima produzida pelas bactérias para destruir a penicilina (Louie e Bell, 2002). A resistência à vancomicina surgiu em 1987 nas enfermarias hospitalares e disseminou-se rapidamente nos 4-6 anos seguintes (Walsh, 2000). Mais casos se sucederam, dando origem a um grave problema de saúde pública, com implicações económicas, sociais e políticas, que são transnacionais, atravessando todas as fronteiras (WHO, 2000). O fenómeno da resistência pode agora ser demonstrado em

todas as classes de antibióticos disponíveis (Virk e Steckelberg, 2000).

O aparecimento de resistências pode ser devido a factores como (WHO, 2000): mau diagnóstico da doença infecciosa; “paradigma da pobreza” – menor acessibilidade aos fármacos e subdosificação; fármacos falsificados (em países em vias de desenvolvimento); utilização de antibióticos de largo espectro em detrimento de antibióticos de espectro mais estreito que tratam doenças específicas; pressões dos doentes (por vezes influenciados pela publicidade); falta de programas educativos e de informação adequada; utilização inadequada dos antibióticos em ambiente hospitalar; utilização de antibióticos em alimentos; e “globalização” – viagens internacionais e trocas comerciais (um microorganismo resistente originado em África ou no Sudeste asiático, pode chegar à costa da América do Norte em 24 horas!). Se os antibióticos continuarem a ser utilizados indiscriminadamente, muitos peritos receiam a denominada “era pós-antibiótica” em que os antibióticos se tornam ineficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes (Louie e Bell, 2002).

Como principais consequências da resistência microbiana, podemos destacar (WHO, 2000): Mortalidade – infecções resistentes são mais vezes fatais; Morbilidade – doenças prolongadas e uma maior probabilidade de microorganismos resistentes se propagarem a outras pessoas; Custos – maiores encargos financeiros com o tratamento, uma vez que se utilizam fármacos novos e mais caros; e Soluções limitadas – menor número de fármacos novos em concepção e desenvolvimento. A Tabela I mostra algumas evidências relacionadas com a resistência bacteriana aos antibióticos. Tão depressa quanto são lançados no mercado novos antimicrobianos, tão depressa as forças da resistência se reagrupam e voltam a “atacar”! (WHO, 2000). Quando emerge a resistência a um antibiótico, ela pode desenvolver-se rapidamente e, de uma maneira geral, decresce lentamente embora não totalmente (Tabela II).

De entre as doenças para as quais o problema das resistências é muito significativo, porque determinante de mortalidade e morbilidade no mundo inteiro, encontram-se (WHO, 2000): **Pneumonia** – Permanece em 1º lugar no “ranking” das doenças infecciosas mortais. A resistên-

TABELA II

## O que se deve saber sobre resistência aos antibióticos

- Com suficiente antibiótico e tempo, a resistência aparecerá! (exs: *Streptococcus pneumoniae* resistentes às penicilinas levaram 25 anos para se tornar um problema clínico; *Enterobacteriaceae* resistente à fluoroquinolona demorou 10 anos a emergir clinicamente);
- A resistência é progressiva, variando de baixa, a intermédia, até de nível elevado;
- Microorganismos resistentes a um antibiótico serão provavelmente resistentes a outros (ex: a resistência à tetraciclina da *Neisseria gonorrhoeae* apareceu primeiro entre estirpes com resistência à penicilina);
- Uma vez seleccionada, a resistência aos antibióticos não desaparecerá, embora possa decrescer lentamente. Este decréscimo gradual na resistência está associado a factores ambientais e genéticos pouco reversíveis. Não existem hoje em dia abordagens contra-selectivas que actuem contra as bactérias resistentes;
- Quando os antibióticos são utilizados por um doente, este uso pode afectar outras pessoas por modificação da microbiologia dos ambientes imediato e mais alargado.

Fonte: Hooton e Levy, 2001

cia relativa a estirpes como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* deve-se, em parte, à dificuldade de distinguir a infecção respiratória bacteriana da viral. Este problema é particularmente importante em crianças. Um estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde revelou que apenas 20% das infecções respiratórias necessitam de antibióticos, pelo que 80% dos doentes estão a ser tratados desnecessariamente, podendo levar à emergência de estirpes resistentes. Neste caso, o combate à resistência deve centrar-se particularmente na prevenção da doença, nomeadamente recorrendo à vacinação;

**Doenças causadoras de diarreias** – Um dos agentes implicados é a bactéria *Shigella dysenteriae* que é resistente a quase todos os fármacos disponíveis. Esta bactéria não é comum em países desenvolvidos, pelo que não é um problema premente para as companhias farmacêuticas! As bactérias que provocam a cólera e a febre tifóide têm

também evidenciado resistências aos antibióticos;

**Sida** – Tem sido observada uma cada vez maior resistência do vírus da sida aos antiretrovirais;

**Tuberculose** – É uma doença antiga que provocou muitas mortes e que está a ressurgir em força. O microorganismo responsável pela doença é cada vez mais resistente aos diferentes medicamentos tuberculostáticos. Factores como a má qualidade de alguns dos medicamentos, acesso limitado aos fármacos e não adesão ao tratamento, são decisivos no aparecimento das resistências. O custo estimado de um ciclo de tratamento da tuberculose durante 6 meses é de aproximadamente 20 dólares americanos, enquanto que o custo ascende a valores superiores a 2.000 dólares americanos se se tratar de tuberculose multi-resistente;

**Malária** – Tal como outras doenças que se consideravam erradicadas de algumas regiões do mundo, a malária tem vindo a reaparecer, nomeadamente na Europa. A resistência à cloroquina, o tratamento de escolha, está agora disseminada em 80% dos 92 países onde a malária tem causado elevada mortalidade, enquanto que a resistência a medicamentos novos de segunda e terceira linha tem também aumentado;

**Hepatite viral** – Os vírus das hepatites B e C infectam 520 milhões de indivíduos cada ano. Quer a hepatite B, quer a hepatite C, têm mostrado elevados níveis de resistência a tratamentos, tornando-os inadequados. É o caso do vírus da hepatite B que tem revelado resistência à Lamivudina (30% após o 1º ano de tratamento) e o caso da Ribavirina e Interferon relativamente ao vírus da hepatite C, cujo custo é também proibitivo. A esperança reside na prevenção das doenças e no desenvolvimento de vacinas (ex: para a hepatite C), com a inclusão da vacina da hepatite B em todos os esquemas nacionais de imunização;

**Infecções nosocomiais** – Não há população mais vulnerável à resistência a múltiplos fármacos que a admitida nas enfermarias hospitalares. Só nos EUA cerca de 14.000 indivíduos são infectados e morrem anualmente devido a microorganismos resistentes originados nos hospitais. As bactérias que apresentam maiores valores de resistência são a *Salmonella*, *Pseudomonas* e *Klebsiella*. Outras infecções por *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes e *Enterococcus* resistentes à vancomicina, têm também provocado graves problemas nos hospitais à escala mundial, levando à duplicação do tempo de estadia média

TABELA III

### “Plano de acção” contra as resistências microbianas

- Adoptar as estratégias e políticas da Organização Mundial de Saúde, particularmente no que diz respeito à imunização;
- Educar profissionais de saúde e a população em geral sobre a utilização de medicamentos (medicamento certo, na dose correcta e durante o tempo necessário);
- Conter as resistências nos hospitais (papel essencial das Comissões de Farmácia e Terapêutica, de Antibióticos e de Controlo da Infecção);
- Reduzir a utilização dos antimicrobianos nos animais;
- Promover a investigação em novos medicamentos antimicrobianos e vacinas;
- Construir alianças e parcerias para aumentar o acesso aos antimicrobianos;
- Aumentar a acessibilidade a medicamentos essenciais;
- Tornar medicamentos eficazes acessíveis aos mais pobres.

Fonte: Organização Mundial de Saúde

hospitalar; **Leishmaníase** – O problema da resistência surge quando os tratamentos são muito curtos, interrompidos ou consistem em fármacos de pouca qualidade ou falsificados. Hoje em dia, a Leishmaníase visceral, também conhecida como Kala-azar, atinge 500.000 indivíduos por ano em cerca de 61 países. Factores como a guerra, a globalização, o aumento das viagens e as mudanças climáticas, colocam esta infecção parasitária na categoria de doenças emergentes, com resistências de evolução rápida; **Gonorreia** – Esta doença é exemplo de como o abuso de antimicrobianos transformou uma doença anteriormente curável numa fonte de contágio potencialmente fatal. O desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos na Gonorreia é uma das grandes calamidades do século XX; e **Vermes comuns** – Uma outra área em que a resistência representa uma ameaça é a do tratamento de helmintas transmitidos pelo solo ou alimentos. Em humanos a resistência ainda não emergiu, mas é potencialmente ameaçadora.

Como se pode constatar do exposto anteriormente, a emergência de resistência aos agentes antimicrobianos é um problema grave a nível nosocomial, mas cada vez mais também na comunidade e lares de acolhimento (Kaye et al, 2000). Internacionalmente, os dados da resistência aos antibióticos de vários países são recolhidos e analisados pela Organização Mundial de Saúde, que tem funções de vigilância e controlo, com monitorização das resistências e implementação de eficazes medidas de controlo a nível global (Virk e Steckelberg, 2000). A Tabela III mostra o “Plano de Acção” concebido por esta Organização para travar a resistência aos antimicrobianos e promover tratamentos mais apropriados das doenças infecciosas. Na Tabela IV podemos verificar como é que as resistências poderão ser efectivamente controladas, sendo que essa abordagem passará fundamentalmente pela utilização ideal dos antimicrobianos, atendendo às especificidades próprias dos países desenvolvidos e daqueles em vias de desenvolvimento.

#### Objectivos

Pretende-se com este trabalho fazer uma revisão dos mecanismos de acção dos antibióticos e dos factores associados à emergência de estirpes resistentes, o que permitirá esclarecer e compreender melhor os principais mecanismos de resistência aos antibióticos e suas implicações clínicas. Este trabalho também tem como objectivo expor sucintamente algumas estratégias de controlo da resistência aos antibióticos.

#### Material e métodos

Este trabalho baseia-se em análise e revisão bibliográficas sobre o tema e no recurso à Internet.

#### Resultados

##### *Mecanismos de acção dos antibióticos*

Para compreender como os antibióticos actuam e, concomitantemente, como a certa altura se tornam ineficazes, é necessário rever os alvos de actuação das principais classes de antibióticos. Neste sentido, é também importante relembrar a estrutura bacteriana (Figura I). Os antibióticos mais representativos apresentam 5 meca-

TABELA IV

**Controlo das resistências aos antimicrobianos**

- A utilização ideal de um antimicrobiano envolve:
  - O medicamento correcto;
  - Administrado pela via de administração mais adequada;
  - Na quantidade certa;
  - A intervalos óptimos;
  - Durante o período apropriado;
- Após um diagnóstico apurado. Surgem problemas, quer nos países em desenvolvimento, quer naqueles desenvolvidos, quando os antimicrobianos são:
  - Disponíveis de forma não equitativa;
  - Utilizados por muitas pessoas;
  - Para tratar as doenças incorrectas;
  - Na dose errada;
  - Num período de tempo inapropriado;
  - Na formulação ou concentração incorrectos.
- A resistência microbiana não é um fenómeno novo, nem surpreendente. Todos os microorganismos têm a capacidade de evoluir para formas de protecção contra os “ataques”. No entanto, na última década sensivelmente:
  - Aumentou a resistência aos antimicrobianos;
  - O ritmo de desenvolvimento de antimicrobianos novos e de substituição diminuiu.
- RESISTÊNCIA SIGNIFICA QUE:
  - As pessoas não podem ser tratadas eficazmente;
  - As pessoas permanecem doentes por mais tempo;
  - Os indivíduos estão em maior risco de morrer;
  - As epidemias são prolongadas;
  - Outros encontram-se em maior risco de infecção.

Fonte: Organização Mundial de Saúde/CDS

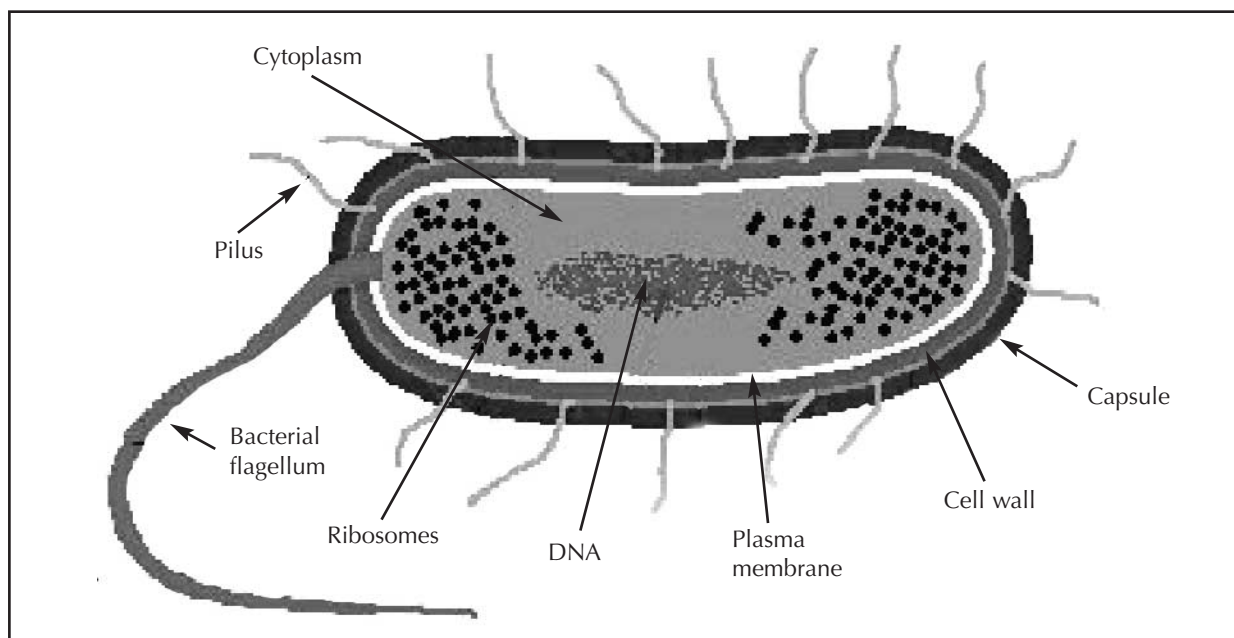
nismos de acção principais (Walsh, 2000; Cunha, 2003; Sousa, 2001) (Figura II):

– Inibição da síntese da parede celular (antibióticos anti-parietais) - o antibiótico inibe a síntese do peptidoglicano da parede celular (bactericida): **Glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina)** – ligam-se ao aminoácido terminal D-alanina quando as sub-unidades do peptidoglicano estão localizadas no exterior da membrana citoplasmática e ainda ligadas ao lípido de transporte (actuação sobre um substracto); **β-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos)** – inibem a transpeptidação entre cadeias paralelas do peptidoglicano. As enzimas inactivadas são transpeptidases denominadas Proteínas Ligadoras das Penicilinas (PBPs). A lise celular resulta da acção das auto-lisinas (acção sobre enzimas); **Fosfomicina** – inibe a síntese do ácido NA-murâmico; **Bacitracina** – inibe

a molécula lipídica que transporta as sub-unidades do peptidoglicano do citoplasma para a parede celular; **D-cicloserina** – tem estrutura análoga à D-alanina.

– *Inibição da síntese proteica (bactericida ou bacteriostático):* **Aminoglicosídeos (estreptomina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, amicacina)** – efeito bactericida que resulta da ligação irreversível à sub-unidade 30S do ribossoma, bloqueando o início da síntese proteica (inibindo a ligação do RNAm); **Macrólidos e lincosamidas (eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, clindamicina)** – efeito bacteriostático que resulta da ligação reversível à sub-unidade 50S do ribossoma, impedindo o alongamento da cadeia proteica por interferência com as reacções de transpeptidação e translocação; **Cloranfenicol** – efeito bacteriostático por ligação de modo reversível à sub-unidade 50S do ribos-

FIGURA I

*Estrutura da célula bacteriana*

soma em local diferente dos macrólidos, impedindo a ligação do RNAt e inibindo as ligações inter-peptídicas; **Tetraciclínas** – efeito bacteriostático, idêntico ao do cloranfenicol, mas por ligação à sub-unidade 30S do ribossoma; **Ácido fusídico** – efeito bacteriostático por ligação reversível à sub-unidade 50S do ribossoma, bloqueando a translocação do ribossoma ao longo do RNAm; **Oxazolidonas (linezolide)** – bloqueia a síntese proteica, actuando sobre a peptidiltransferase; **Espectinomicina, Gliciliclinas, Cetolidos, Estreptograminas, Mupirocina, Evernimicina.**

– Inibição da síntese dos ácidos nucleicos (reparação e replicação do DNA): **Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, levofloxacina)** – inibem as topoisomerases II (girase do DNA) e IV, enzimas responsáveis pela manutenção de um DNA funcionante; **Rifampicina** – inibe a acção da enzima RNA polimerase, impedindo a transcrição do DNA em RNA; **Nitrofurantoína** – o seu principal mecanismo de acção permanece controverso. Produtos do seu metabolismo têm toxicidade directa sobre o DNA; **Metronidazol** – em anaerobiose, produtos resultantes do seu metabolismo são tóxicos directos do DNA.

– Alteração da membrana celular (antibióticos membrano-activos) - o antibiótico modifica a permeabilidade da membrana celular por interacção com os fosfolípidos: **Polimixinas (Colistina), Gramicidina, Tirotricina, Daptomicina.**

– Inibição do metabolismo celular (antibióticos anti-metabolitos ou análogos metabólicos), designadamente do ácido fólico (os produtos da síntese do ácido fólico são essenciais à produção de bases púricas e aminoácidos necessários para a produção de material genético. As bactérias não utilizam o ácido fólico exógeno): **Sulfonamidas e PAS (p-amino-salicilato)** – actuam sobre a síntese do ácido dihidropteroico; **Trimetoprim** – actua sobre a dihidrofolato-reductase.

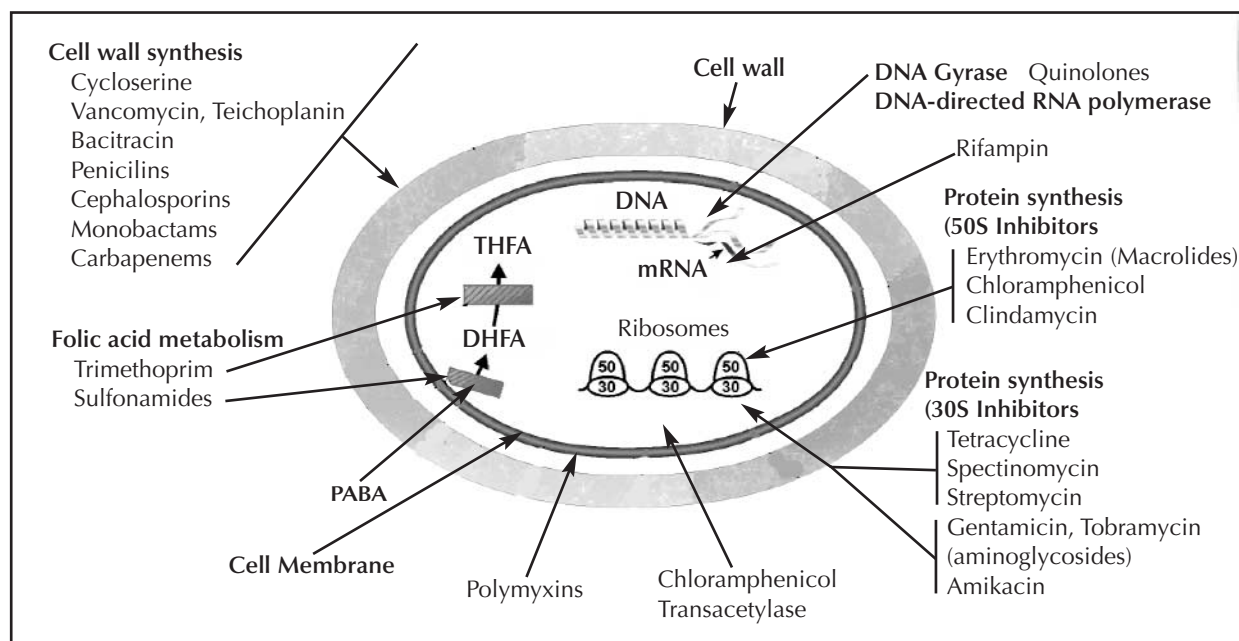
A Figura III ilustra genericamente os principais antibióticos usados em terapêutica e respectivos mecanismos gerais de acção antibacteriana.

***Factores associados à emergência de estirpes resistentes***

Os microorganismos resistentes podem ser adquiridos na comunidade ou no hospital (Tabela V).

A prevalência da resistência aos antibióticos clinicamente relevante, relativa a microorganismos

FIGURA II

*Alvos bacterianos dos antibióticos vulgarmente usados na prática clínica*

mos resistentes Gram-positivos e a Gram-negativos multi-resistentes, pode ser observada nas tabelas VI e VII, respectivamente. A resistência aos antimicrobianos está também a aumentar entre patógenos como fungos (nomeadamente estirpes de *Cândida* – Tabela VIII), vírus (como HIV, hepatite B, citomegalovírus e herpes simplex), micobactérias e parasitas (como o da malária) (Virk e Steckelberg, 2000). A resistência aos antibióticos, que estava confinada primariamente aos hospitais, tem vindo a assumir uma cada vez maior prevalência na prática comunitária, tornando as decisões terapêuticas mais complexas (Hooton e Levy, 2001). Como resultado, os médicos de clínica geral têm sido confrontados com novos desafios de diagnóstico e de escolhas terapêuticas, que acarretam muitas vezes aumento de custos do tratamento e maiores riscos de morbilidade e mortalidade (Hooton e Levy, 2001). A Tabela IX mostra alguns factores que estão associados ao aumento da resistência aos antimicrobianos.

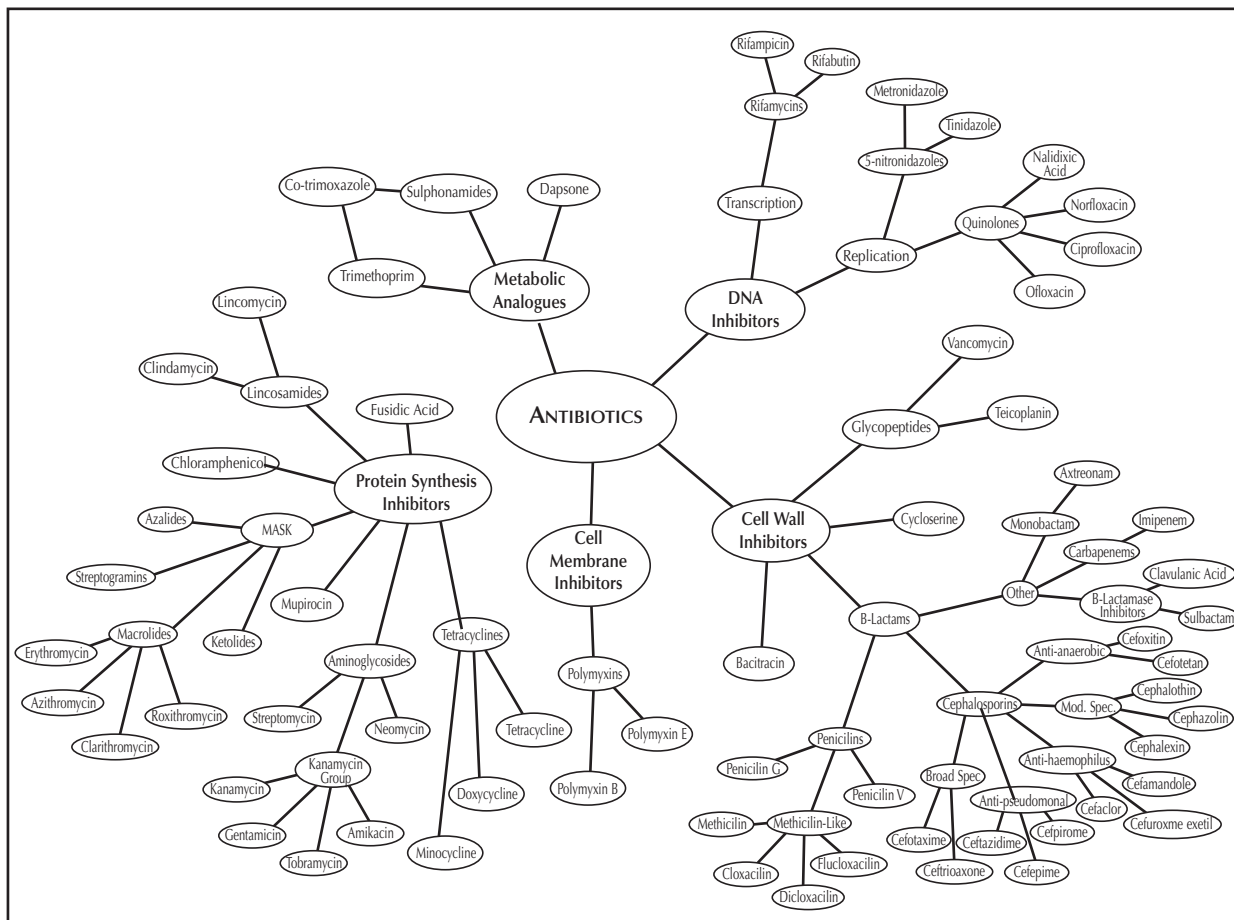
Várias observações sugerem a existência de uma forte associação entre a exposição aos antibióticos e a emergência de resistências (Hyatt e Schentag, 2000): alterações na utilização dos antibióticos são paralelas a alterações na prevalência

das resistências; a resistência bacteriana é mais prevalente em estirpes bacterianas nosocomiais do que em infecções adquiridas na comunidade; em “picos” de infecções nosocomiais, os doentes infectados com estirpes resistentes estiveram, com maior probabilidade que os doentes controlo, expostos aos antimicrobianos; as áreas hospitalares com maiores taxas de resistências aos antibióticos utilizam mais os antibióticos; quanto maior a duração de exposição de um doente a um antibiótico, maior a probabilidade de colonização com microorganismos resistentes.

É de salientar também que a utilização de doses sub-terapêuticas (sub-dosificação) pode seleccionar estirpes com resistência aumentada a dado antibiótico (ex: *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes, resistentes à vancomicina) (Virk e Steckelberg, 2000). McGowan e Tenover resumiram as vias pelas quais a resistência pode ser introduzida, seleccionada, mantida e disseminada em Instituições de saúde e descreveram 6 mecanismos básicos (Gould, 1999): introdução de poucos microorganismos resistentes numa população “naive” (onde não existia resistência), usualmente por transferência de outro sistema de saúde, mas também da comunidade; aquisição

FIGURA III

*Antibióticos utilizados na prática clínica e seus mecanismos de acção*



de resistência por algumas estirpes, anteriormente susceptíveis, através de mutação genética, em reservatórios com alta concentração de microorganismos (ex: abscesso); aquisição de resistência por uma estirpe susceptível através da transferência de material genético (exs: nos intestinos ou na pele); emergência de resistência induzida, presente em algumas estirpes da população bacteriana, usualmente por selecção directa através da prescrição antibiótica; selecção de uma pequena sub-população resistente de microorganismos, uma vez mais por prescrição de antibióticos; disseminação local de microorganismos com resistência adquirida devido a procedimentos ineficazes de controlo da infecção.

Os principais motivos que levam à disseminação da resistência aos antibióticos são (Cunha, 2003; Silvestre et al, 1998): mutações nos genes de resistência bacteriana; transferên-

cia de informação através da partilha de material genético entre as bactérias; e pressão selectiva pelo uso generalizado e indiscriminado dos antibióticos. Nos hospitais, os estudos que relacionam prescrição de antibióticos e resistências têm tido dificuldades na definição de termos, selecção de vieses, nos artefactos produzidos pelos métodos de estudo e no insucesso do controlo das variáveis de confundimento (Steinke e Davey, 2001). No entanto, no que concerne a prescrição comunitária, existe um peso significativo na evidência publicada de que a resistência está associada a uma maior prevalência quer da colonização, quer da infecção com estirpes resistentes aos antibióticos (Steinke e Davey, 2001). Fica, deste modo, claro que a política antibiótica utilizada a nível hospitalar ou comunitário tem um grande impacto sobre a resistência aos antibióticos.

TABELA V

**Microorganismos resistentes**

AQUIRIDOS NA COMUNIDADE	AQUIRIDOS NA HOSPITAL (NOSOCOMIAIS)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>■ <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>■ <i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistentes</li> <li>■ <i>Neisseria gonorrhoeae</i></li> <li>■ Espécies de <i>Salmonella</i></li> <li>■ Espécies de <i>Shigella</i></li> <li>■ <i>M. Tuberculosis</i> e tuberculose multi-resistente</li> <li>■ <i>Escherichia coli</i></li> <li>■ Vírus da hepatite B</li> <li>■ Vírus Herpes simplex</li> <li>■ HIV</li> <li>■ <i>N. Meningitidis</i></li> <li>■ <i>Streptococcus viridans</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Espécies <i>Bacteroides</i></li> <li>■ Espécies <i>Cândida</i></li> <li>■ <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativos</li> <li>■ Espécies de <i>Enterobacter</i></li> <li>■ Espécies de <i>Klebsiella</i></li> <li>■ <i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistentes</li> <li>■ Tuberculose multi-resistente</li> <li>■ Espécies de <i>Proteus</i></li> <li>■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>■ Espécies de <i>Serratia</i></li> <li>■ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> <li>■ <i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina</li> </ul>

Fonte: Virk e Steckelberg, 2000

Estima-se que 20 a 50% das prescrições de antibióticos em ambulatório sejam desnecessárias! (Hooton e Levy, 2001). A Tabela X mostra alguns factores que contribuem para a má utilização de antibióticos na comunidade. Para muitas das doenças maioritariamente diagnosticadas por médicos de clínica geral, os padrões de prescrição devem ser ajustados para minimizar a resistência aos antibióticos (Hooton e Levy, 2001). Doenças como as infecções do tracto respiratório, otite média aguda e infecções não complicadas do tracto urinário, são representativas daquelas em que se deve actuar com extrema cautela na administração de antibióticos (Hooton e Levy, 2001).

De uma forma geral, podemos considerar 4 áreas interligadas que estão na génese e no desenvolvimento das resistências (Figura IV): o **doente**, o **antimicrobiano**, o **microorganismo** e o **ambiente**, sendo difícil destacar qualquer das áreas como crucial por si só. Resumidamente, podemos afirmar que a generalização das resistências aos antibióticos resulta dos seguintes

factores (Cunha, 2003): uso inapropriado em medicina humana e veterinária; vulgarização do seu emprego como aditivo para uso animal; grande mobilidade da população mundial; e transmissão facilitada pelo excesso de população e pela degradação das condições sanitárias.

**Mecanismos gerais de resistência aos antibióticos**

Podemos afirmar que, logo que um antibiótico seja considerado eficaz e comece a ser utilizado vulgarmente na prática clínica, tem os seus dias contados! (Walsh, 2000). O aparecimento de resistência, clinicamente relevante, em meses a anos é inevitável, uma vez que as bactérias desenvolvem estratégias de sobrevivência para fazer frente aos antibióticos (Walsh, 2000). O desenvolvimento de resistências não é uma questão de **se** mas sim de **quando!** (Walsh, 2000). O conceito de resistência clínica, como dependente da farmacodinâmica e dos resultados clínicos, é compreendido mas muitas vezes ignorado (Hawkey, 2000). A resistência clínica é um conceito com-



TABELA VI

*Prevalência de resistências a antibióticos de Gram-positivos*

Microorganismo	Penicilina (%)	Ampicilina (%)	Amp.-clav. (%)	Meticilina (%)	Cefotaxima (%)	Eritromicina (%)	Vancomicina (%)	TMP-SMX (%)	Gentamicina (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6-36-I 0-17-R	NA	NA	NA	0-16-I 0-6-R	0-42-I 10-24-R	Nenhuma	18-38	NA
<i>Enterococcus</i>	...	0-31 $\psi$	...	NA	NA	NA	0-74 $\psi$	NA	0-65
<i>Staphylococcus aureus</i>	90	90	0-38	7-38	NA	18-36	Nenhuma	0-6	1-21
<i>Staphylococcus aureus metilino-resistentes</i>	NA	NA	NA	100	NA	NA	Rara $\xi$	0-99	40-69

Amp.-clav.=Ampicilina-clavulanato; TMP-SMX=Trimetropim-sulfametoxazol; I=Resistência intermédia; R=Resistência completa; NA=Não aplicável  
 $\psi$  Estirpes de *Enterococcus faecium* têm uma maior percentagem de resistência do que estirpes de *E. Faecalis*  
 $\xi$  *Staphylococcus aureus* com resistência intermédia à vancomicina. Dados da Sociedade Americana de Patologistas Clínicos

Fonte: Virk e Steckelberg, 2000

plexo, no qual interagem o tipo de bactéria infectante, a sua localização no organismo, a distribuição do antibiótico e sua concentração no local da infecção, e o estado imunológico do doente (Hawkey, 2000).

No que diz respeito aos mecanismos genéticos de resistência bacteriana aos antibióticos, a resistência pode ser intrínseca (natural, tipicamente característica da espécie) ou adquirida (espécies que, no seu estado "selvagem" eram sensíveis a dado antibiótico e que, por pressão selectiva, passaram a ser resistentes) (Tabela XI) (Sousa, 2001; Kaye et al, 2000). Na resistência intrínseca, os microorganismos não apresentam o alvo apropriado para o antibiótico ou possuem barreiras naturais que previnem o agente de alcançar o alvo (Kaye et al, 2000). A resistência adquirida reflecte uma verdadeira modificação na composição genética de uma bactéria, que faz com que um antibiótico outrora eficaz deixe de ser activo (Kaye et al, 2000). As resistências adquiridas devem-se a modificações genéticas por (Sousa, 2001): Mutação (pontual); Aquisição exógena de DNA (transformação, transdução e con-

jugação); e Rearranjos intra-moleculares no DNA (transposições e integrões).

As bactérias resistentes aos antibióticos podem assim emergir através de 3 vias principais no decurso da utilização de um antibiótico (Williams e Sefton, 1999; Steinke e Davey, 2001): Selecção de estirpes naturalmente resistentes – ampicilina e *Klebsiella* spp., macrólidos e estreptococos resistentes, cefalosporinas e enterococos; Selecção/mutação de variantes resistentes – quinolonas e *Pseudomonas* spp.,  $\beta$ -lactâmicos com desenvolvimento de  $\beta$ -lactamases, rifampicina e *Staphylococcus aureus*; e Aquisição de novos genes, via transposições – bacilos Gram-negativos multiresistentes, ou por transferência genética horizontal – resistência da penicilina ao pneumococo.

Os mecanismos bioquímicos de resistência bacteriana aos antibióticos (que actuam isoladamente ou em acumulação) que permitem às bactérias escaparem à acção antimicrobiana, podem ser classificados em 3 tipos básicos (Virk e Steckelberg, 2000; Walsh, 2000; Cunha, 2003; Hawkey, 2000; Bennett e St. Geme, 1999; Kaye et al,

TABELA VII

*Prevalência de resistências a antibióticos de Gram-negativos multi-resistentes*

Microorganismo	Imipenem (%)	Ampicilina (%)	Amp.-clav. (%)	Cefazolina (%)	Cefotaxima (%)	Ceftazidima (%)	Gentamicina (%)	TMP-SMX (%)	Ciprofloxacina (%)
<i>Escherichia coli</i>	0-1	40	5	3-17	...	0-3	0-6	2-27	0-5
<i>Enterobacter cloacae</i>	0-2	NA	NA	NA	20-42	Induzível	0-17	4-22	0-13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4-28	NA	NA	NA	NA	5-27	4-59	NA	7-36
<i>Serratia marcescens</i>	0-19	NA	NA	NA	0-35-βLLE	0-18	0-39	0-19	0-22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	...	...	3-25	...	0-19	0-15	6-48	0-11

Amp.-clav.=Ampicilina-clavulanato; TMP-SMX=Trimetropim-sulfametoxazol; NA=Não aplicável;  
βLLE= β-lactamase de largo espectro.

Dados da Sociedade Americana de Patologistas Clínicos

Fonte: Virk e Steckelberg, 2000

2000; Sousa, 2001): (1) Diminuição da acessibilidade do antibiótico ao alvo na célula bacteriana, diminuindo a sua concentração intracelular por diminuição da permeabilidade da membrana externa e/ou membrana citoplasmática (**Exemplos:** *P. aeruginosa* resistente aos β-lactâmicos; estreptococos resistentes aos aminoglicosídeos) ou por efluxo ou eliminação activa do antibiótico para o exterior da bactéria (sistema de bombas) (**Exemplo:** bactérias Gram-negativas e Gram-positivas resistentes à tetraciclina); (2) Destruição ou inactivação enzimática do antibiótico (inibição ou modificação enzimática reversível ou irreversível). Este é um dos mecanismos mais comuns e foi o primeiro a ser caracterizado (Virk e Steckelberg, 2000; Hawkey, 2000; Kaye et al, 2000) (**Exemplos:** inactivação hidrolítica do anel β-lactâmico nas penicilinas e cefalosporinas, pela elaboração de β-lactamases nas bactérias resistentes (apenas 1 molécula de β-lactamase pode hidrolisar 103 moléculas de penicilina por segundo); inactivação de aminoglicosídeos pelas enzimas acetiltransferases, adeniltransferases ou fosfo-transferases; (3) Alteração ou substituição das moléculas alvo do antibiótico (proteínas). (**Exemplos:** resistência à penicilina por mutação das

PBPs para formas de menor afinidade; resistência do *S. aureus* à eritromicina (alteração dos ribossomas por mono ou dimetilação de um resíduo específico de adenina); enterococos resistentes à vancomicina por reprogramação da estrutura do peptidoglicano; resistência à flucloxacilina do *S. aureus* metilino-resistentes pela produção de PBP2a alternativa (aquisição de moléculas alvo alternativas, para além dos alvos sensíveis, resistentes à acção antibiótica)). A Tabela XII mostra os vários mecanismos de resistência associados às principais classes de antibióticos. A Tabela XIII ilustra os diferentes mecanismos de resistência, sua base genética e os microorganismos e antibióticos implicados (Virk e Steckelberg, 2000).

As bactérias podem desenvolver múltiplos mecanismos contra um agente único ou classe de agentes, e uma única alteração pode resultar no desenvolvimento de resistência a antibióticos diferentes (Kaye et al, 2000). Em algumas estirpes bacterianas, os mecanismos de resistência podem co-existir tornando-as multiresistentes aos antibióticos (Sousa, 2001). Em bactérias da flora hospitalar, podemos encontrar múltiplos mecanismos de resistência, como aquisição de vários genes de resistência em ambiente de grande consumo de

TABELA VIII

**Resistência antifúngica de espécies nosocomiais de *Candida***

Espécies de <i>Cândida</i>	Fluconazol (%)	Itraconazol (%)	Anfotericina B (%)
<i>C. albicans</i>	10	10	Rara, mas reportada
<i>C. glabrata</i>	15	46	Rara, mas reportada na administração
<i>C. tropicalis</i>	3	5	...
<i>C. parapsilosis</i>	0	3	Nenhuma
<i>C. krusei</i>	100	31	Nenhuma
<i>C. lusitaniae</i>	Baixa susceptibilidade aos azóis	Baixa susceptibilidade aos azóis	Comum
Dados de Pfaller e associados			

Fontes: Virk e Steckelberg, 2000; Gould, 1999; Steinke e Davey, 2001; Patterson, 2001

antibióticos e mutação de um único gene que confere resistência a múltiplos antibióticos (por alteração da permeabilidade e mecanismos de efluxo) (Cunha, 2003).

**Controlo da resistência aos antibióticos**

De uma forma geral, as principais consequências e implicações clínicas da resistência bacteriana aos antibióticos são (Cunha, 2003): Necessidade frequente de hospitalização; Prolongamento do internamento hospitalar; Aumento da mortalidade; e Recurso a fármacos alternativos mais caros e mais tóxicos.

Em 1992, as infecções nosocomiais foram responsáveis por mais de 8 milhões de dias suplementares nos hospitais, aproximadamente 80.000 mortes e um encargo financeiro para o sistema de saúde de 4.5 biliões de dólares (Patterson, 2001). A resistência aos antimicrobianos está associada, deste modo, a alta morbilidade e mortalidade, e a custos elevados inerentes aos cuidados de saúde e hospitalizações prolongadas (Virk e Steckelberg, 2000). As altas taxas de morbilidade e mortalidade podem estar associadas a um maior grau de dificuldade na eliminação das infecções, a uma necessidade para procedimentos mais invasivos

para erradicar infecções resistentes e a altas taxas de recaídas (Virk e Steckelberg, 2000). O tratamento de doentes com infecções devidas a  $\beta$ -lactamases de largo espectro é deficiente se os antibióticos apropriados não foram iniciados nos primeiros 3 dias de infecção (Virk e Steckelberg, 2000). Em alguns estudos, a alta mortalidade está associada a bactérias multiresistentes, cirurgias recentes e tratamento antibiótico inapropriado (Virk e Steckelberg, 2000). A mortalidade associada a bacteriemia devida a enterococos resistentes à vancomicina pode aproximar-se de 60-70%, particularmente em hospedeiros imunodeprimidos ou debilitados (Virk e Steckelberg, 2000). A presença de microorganismos resistentes leva a maiores dificuldades e maior complexidade no processo de decisão sobre a selecção da terapêutica antibiótica (Virk e Steckelberg, 2000).

Do exposto anteriormente sobre algumas implicações clínicas da resistência aos antibióticos, deduz-se que as estratégias de controlo das resistências são de primordial importância ao nível da prestação de cuidados de saúde. Os objectivos do controlo da resistência bacteriana podem ser alcançados através da prevenção do desenvolvimento e disseminação de genes

TABELA IX

### *Factores condicionantes do aparecimento de resistências*

- Aumento do uso de antimicrobianos na comunidade e nos hospitais:
  - aumento da utilização empírica dos antibióticos;
  - tratamentos prolongados e uso de antibióticos de largo espectro;
  - tratamentos repetidos de antibióticos.
- Hospitalizações prolongadas
- Estadias prolongadas em Unidades de Cuidados Intensivos
- Gravidade da doença
- Estado de imunodeficiência
- Aumento do uso de dispositivos invasivos e catéteres
- Procedimentos ineficazes de controlo da infecção
- Transferências inter-hospitalares de doentes infectados
- Utilização de antibióticos na agricultura e nos animais
- Viagens internacionais

*Fontes: Virk e Steckelberg, 2000; Gould, 1999; Steinke e Davey, 2001; Patterson, 2001*

resistentes e através da educação, vigilância, tratamento optimizado das infecções e prevenção da disseminação (Virk e Steckelberg, 2000). A prevalência da resistência depende, não apenas da selecção de variantes resistentes aos antibióticos, mas também da disseminação dessas estirpes de pessoa a pessoa (Williams e Sefton, 1999). De maneira a minimizar a emergência da resistência aos antibióticos durante a sua utilização, é importante evitar antibióticos que favoreçam a transferência de genes resistentes, evitar a selecção de variantes resistentes de patógenos susceptíveis e evitar a perda da sensibilidade da flora normal aos antibióticos (Williams e Sefton, 1999). Deste modo, o controlo da resistência aos antibióticos passa necessariamente por 3 estratégias fundamentais, que se aplicam tanto a nível comunitário como hospitalar, como a utilização optimizada dos antibióticos, os programas eficazes de controlo da infecção e a vigilância epidemiológica.

TABELA X

### *Factores ligados ao mau uso de antibióticos na comunidade*

#### ■ Doente/progenitores

Ansiedade

Equívocos quanto a:

- Como os antibióticos actuam
- Febre implica o uso de antibiótico
- Poder de curar do médico
- Preocupação económica (faltar ao trabalho)

#### ■ Médico/prestador de cuidados de saúde

Pressão doente-progenitor (real/percebida)

Preocupação económica (ex: perder clientes)

Preocupações legais

Falibilidade médica:

- Conhecimentos inadequados
- Dissonância cognitiva (conhecimento, mas insucesso na acção)

#### ■ Cuidados de saúde

Pressões de poupança para substituir terapêutica por testes de diagnóstico

Incentivos de produtividade (menor tempo de consulta/doente e explicação)

Monitorização da frequência de visitas de retorno para prescrição de antibiótico

Sensibilidade para queixas do doente sobre "uso inadequado do antibiótico"

#### ■ Indústria

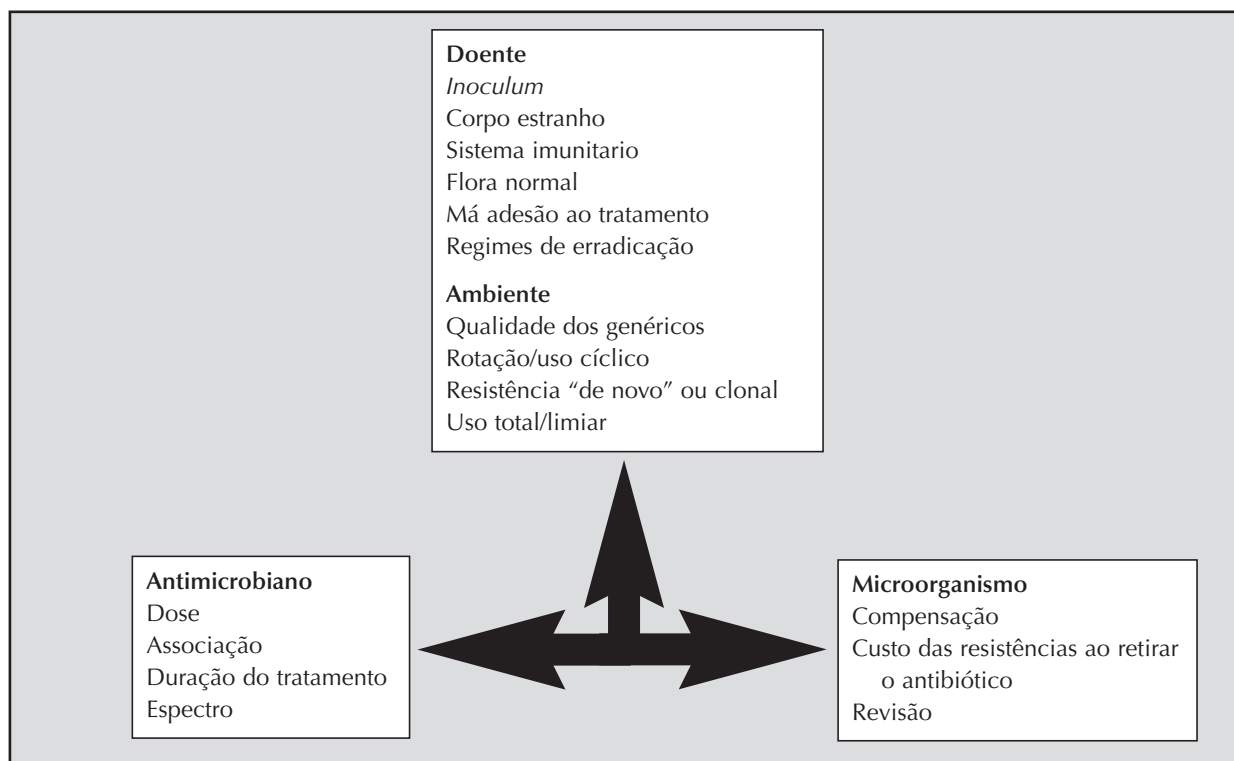
Publicidade enganosa ou errónea

Promoção por retalhistas

*Fonte: Virk e Steckelberg, 2000*

Um plano de prevenção das resistências deverá incluir um programa de vigilância activa das resistências, um programa activo e eficaz de controlo da infecção, para minimizar a disseminação das resistências, e um programa eficaz de utilização dos antimicrobianos (política de antibióticos) (Silvestre et al, 1998). A Tabela XIV ilustra algumas linhas de orientação para prevenção da resistência aos antibióticos.

FIGURA IV

*A dinâmica da resistência*

Fonte: Gould, 1999

TABELA XI

*Resistência aos antibióticos*

- É codificada no cromossoma bacteriano. Exemplos:
  - anaeróbios resistentes aos aminoglicosídeos
  - bacilos Gram-negativos resistentes aos glicopeptídeos
  - enterococos resistentes às cefalosporinas
  - pseudomonas resistentes à penicilina
- Pode ser desenvolvida por:
  - mutação genética
  - aquisição de novos genes transferidos de outras bactérias (por elementos móveis como plasmídeos, transposões e bacteriófagos)

Fonte: Cunha, 2003

Por utilização óptima dos antibióticos entende-se não serem usados quando não são necessários, serem direccionados para o mais estreito espectro, serem disponibilizados em concentração correcta, no momento oportuno, usando a via mais segura e ao doente certo, e serem a alternativa mais barata (DeLisle e Perl, 2001). O controlo da utilização dos antibióticos passa fundamentalmente pela regulamentação nacional e internacional, regulação do uso dos antibióticos a nível hospitalar, pelas estratégias de prescrição de antibióticos, educação pós-graduada neste âmbito, medidas restritivas de utilização de antibióticos e pelas revisões de utilização (Sivestre et al, 1998). A resistência aos antibióticos nos hospitais deve-se essencialmente à falta de normas de higiene, a pressões selectivas criadas pelo abuso da utilização de antibióticos e aos elementos genéticos móveis que codificam os mecanismos de resistência (Weinstein, 2001). Deste modo, é razoável admitir que o controlo

TABELA XII

*Mecanismos de resistência nas principais classe de antibióticos*

<b>β-lactâmicos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Produção de b-lactamases originando ác. peniciloico (são inibidores: ác. clavulânico, sulbactam e tazobactam)</li> <li>2) Alteração das PBPs reduzindo a afinidade para o antibiótico (resistência à penicilina de Pneumococos, Gonococos e Meningococos; resistência à meticilina de Estafilococos)</li> <li>3) Alteração da permeabilidade membranas de Gram-negativos (acção nas porinas) impedindo o acesso às PBPs</li> <li>4) Mecanismo de efluxo associado ao anterior</li> </ol>
<b>Glicopeptídeos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Modificação do alvo do antibiótico através de genes que codificam a produção de enzimas (carboxipeptidases) que alteram o aminoácido terminal (D-ala) da cadeia NA-Mur-polipeptídeo; presente em enterococos e estafilococos</li> </ol>
<b>Aminoglicosídeos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inactivação por enzimas (acetilases, nucleotidasas e foforilases) que modificam a estrutura do antibiótico</li> <li>2) Alteração da permeabilidade celular e mecanismo de efluxo em bacilos Gram-negativos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)</li> </ol>
<b>Macrólidos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Produção de enzimas (metilases) que modificam o RNA ribossomal (fenótipo MLS)</li> <li>2) Inactivação do antibiótico por esterases que hidrolizam o anel lactona</li> <li>3) Mecanismo de efluxo (<i>Streptococos</i>)</li> </ol>
<b>Cloranfenicol</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inactivação por uma enzima (cloranfenicol acetiltransferase) acetiladora do antibiótico</li> <li>2) Alterações de permeabilidade em bactérias Gram-negativas</li> </ol>
<b>Tetraciclina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Modificações enzimáticas, seguidas da eliminação activa do antibiótico para o exterior da bactéria</li> <li>2) Modificação do ribossoma</li> </ol>
<b>Sulfamidas e Trimetoprim</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Alteração das enzimas implicadas no metabolismo do ácido fólico</li> </ol>
<b>Quinolonas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Mutações nos genes das topoisomerasas</li> <li>2) Modificação da permeabilidade em bactérias Gram-negativas</li> <li>3) Mecanismo de efluxo</li> </ol>
<b>Rifampicina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Mutação da enzima RNA-polimerase</li> </ol>

Fonte: Cunha, 2003

da resistência aos antibióticos nos hospitais passe essencialmente pela racionalização da sua utilização e pelo controlo da infecção hospitalar (Weinstein, 2001).

As intervenções mais eficazes no âmbito da racionalização da terapêutica antibiótica, nomeadamente a nível hospitalar, são os programas de restrição de utilização de antibióticos e a prescrição através de um sistema informático integra-

do (Weinstein, 2001). Os métodos de redução da utilização de antibióticos nos hospitais baseiam-se na introdução de um formulário hospitalar limitado e no fornecimento de linhas de orientação para utilização apropriada dos antibióticos (Virk e Steckelberg, 2000): (1) substituir a terapêutica empírica pela terapêutica seleccionada, de espectro mais estreito, em resposta a resultados de culturas e de sensibilidade logo que disponíveis

TABELA XIII

*Mecanismos de resistência bacteriana e sua base genética*

Mecanismos de resistência	Classe de antibióticos	Base genética	Microorganismos implicados
<b>Inibição enzimática</b>			
<b>β-lactamases</b>			
Grupo 1– hidrolisam cefalosporinas e não são inibidas pelo AC	β-lactâmicos	Cromossômica, produção de β-lactamases estruturalmente	Espécies de Enterobacter, Klebsiella e Corobacter resistentes às cefalosporinas de 3ª geração
Grupo 2a– penicilinas inibidas por AC	β-lactâmicos	Mediada por plasmídeos	S. aureus resistente à penicilina, sensível a amox.-AC
Grupo 2b– largo espectro e não inibidas por AC	β-lactâmicos	Plasmídeos, cromossômica	Escherichia coli resistente à amox.-AC
Grupo 2b'– largo espectro amplificado	β-lactâmicos	Mediada por plasmídeos	Espécies de P. aeruginosa e Klebsiella resistentes à ceftazidima e outras cefalosporinas de 3ª geração
Grupo 2c- carbenicilinas	β-lactâmicos	Plasmídeos, cromossômica	P. aeruginosa resistente a carbenicilinas, piperacilina
Oxacilinas	β-lactâmicos	Plasmídeos, cromossômica	Espécies de Nocardia, Bacillus e Mycobacterium
Grupo 2c- cefalosporinas inibidas por AC	β-lactâmicos	Plasmídeos, cromossômica	Stenotrophomonas maltophilia susceptível à ticarcilina-AC; espécies Bacteroides resistentes a β-lactâmicos
Grupo 3- metaloenzimas	β-lactâmicos	Plasmídeos, cromossômica	S. maltophilia resistente aos carbapenems
Grupo 4- penicilinas não inibidas pelo AC	β-lactâmicos	Plasmídeos, cromossômica	Ratsania ceparia resistente a β-lactâmicos
<b>Acetiltransferases, adeniltransferases, fosfotransferases</b>	Aminoglicosídeos	Mediada por plasmídeos, excepto Enterococcus faecium (cromossômica)	Enterococos e bacilos Gram-negativos altamente resistentes aos aminoglicosídeos
<b>Cloranfenicol acetiltransferases</b>	Cloranfenicol	Plasmídeos, cromossômica	
<b>Esterases-fosfotransferases</b>	Macrólidos	Plasmídeos	Enterobacteriaceae altamente resistente
<b>Alterações da permeabilidade</b>	β-lactâmicos, aminoglicosídeos e macrólidos	Cromossômica	P. aeruginosa resistente aos β-lactâmicos; bactérias Gram-negativas, enterococos e estafilococos resistentes a aminoglicosídeos
<b>Canais de purinas</b>	β-lactâmicos e carbapenems	Cromossômica	Espécies P. Aeruginosa, S. Maltophilia e Aeromonas
<b>Efluxo do antibiótico</b>	Quinolonas, tetraciclina, cloranfenicol e β-lactâmicos	Gene Tet da resistência à tetraciclina – plasmídeos ou cromossômica	P. aeruginosa e S. aureus
<b>Alteração da estrutura alvo</b>			
<b>Alteração das PBPs</b>	β-lactâmicos	Mediada por plasmídeos no S. Aureus; genes mosaico no Streptococcus pneumoniae resistente às penicilinas	S. aureus resistentes à meticilina ; S. pneumoniae resistentes à penicilina
<b>Alteração do oligopeptídeo da parede celular</b>	Glicopeptídeos	Plasmídeos de transferência vanA e vanB; Plasmídeo estrutural vanC	Enterococos resistentes à vancomicina e teicoplanina
<b>Alteração dos ribossomas</b>	Tetraciclina, macrólidos e aminoglicosídeos	Plasmídeos	Enterococos, E. Coli e Neisseria gonorrhoeae resistentes a estreptomina; Streptococos, S. Aureus e enterococos resistentes a macrólidos
<b>Inibição competitiva (sobre-produção de ác. P-amino-benzoico ou alteração da dihidropteroato-sintetase)</b>	Sulfonamidas	Mediada por plasmídeos; é comum a resistência cruzada	Espécies de E. Coli, S. aureus e Neisseria
<b>Utilização de vias alternativas de crescimento (auxotrofos)</b>	Trimetoprim	...	Enterococos

Amox.-AC=Amoxicilina-Ácido clavulânico; AC=Ácido clavulânico; Dados de Mayer e associados e Neu

Fonte: Virk e Steckelberg, 2000

TABELA IV

### *Princípios de controlo da resistência aos antibióticos*

- Utilização apropriada dos antimicrobianos:
  - Optimização da utilização dos antimicrobianos
  - com o objectivo terapêutico, profiláctico ou empírico;
  - Restrição de certos agentes antimicrobianos;
  - Rotação dos agentes antimicrobianos;
  - Combinação de terapêuticas antimicrobianas;
  - Implementação de linhas de orientação para utilização de antibióticos na prática clínica.
- Programas de vigilância da resistência aos antimicrobianos:
  - Detecção rápida e notificação de novos padrões de resistência;
  - Detecção rápida de microorganismos resistentes.
- Programas efectivos de controlo da infecção em hospitais:
  - Identificação e isolamento rápidos de doentes colonizados com microorganismos/estirpes resistentes.
- Educação de profissionais de saúde, nomeadamente dos responsáveis pela prescrição.
- Utilização de monitorização computadorizada e de "feed-back" da utilização de agentes antimicrobianos.
- Abordagem multidisciplinar no controlo da resistência.
- Verificação/revisão de procedimentos hospitalares por agências de supervisão e independentes da saúde. Dados de Shlaes e associados.

Fonte: Virk e Steckelberg, 2000

(minimização da pressão selectiva); (2) utilizar antibióticos durante o mais curto espaço de tempo possível; (3) usar a dose de antibiótico mais adequada; (4) recorrer a padrões locais de sensibilidade para a escolha empírica mais apropriada do antibiótico; (5) tratar as infecções dos doentes

em ambulatório o mais rapidamente possível, com antibióticos orais ou intravenosos no domicílio; (6) não prescrever antibióticos nas situações em que o benefício é duvidoso, como síndromes virais suspeitos, bacteriúrias assintomáticas em idosos com cateteres, úlceras de decúbito sem abscessos, infecções sistémicas ou colonização bacteriana do tracto respiratório; (7) interpretar correctamente resultados de culturas e de sensibilidade, como por exemplo, reconhecer a contaminação frequente das culturas sanguíneas com estafilococos coagulase-negativos; (8) limitar a profilaxia antimicrobiana aos antibióticos aprovados (indicações e duração).

A vancomicina, pelo seu papel importantíssimo no tratamento de infecções especialmente graves, merece um destaque especial e recomendações específicas, devendo a sua utilização ser limitada às seguintes situações (Virk e Steckelberg, 2000): Infecções provocadas por cocos Gram-positivos resistentes aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos como *S. aureus* meticilino-resistentes; Alergias graves aos  $\beta$ -lactâmicos; Diarreia associada à utilização de antibióticos que não responde ao metronidazol; Profilaxia da endocardite infecciosa; Profilaxia do material protético em áreas de grande prevalência de *S. aureus* meticilino-resistentes e estafilococos coagulase-negativos; Utilização empírica apenas em situações de grande prevalência de *S. aureus* meticilino-resistentes e estafilococos coagulase-negativos e na meningite pneumocócica, até estarem disponíveis os resultados de sensibilidade.

Os farmacêuticos fazem parte das Comissões de Farmácia e Terapêutica que mantêm a organização do Formulário Hospitalar e de programas restritos de utilização de antibióticos (Ibrahim et al, 2001). Estes profissionais são também participantes inter-disciplinares no desenvolvimento de linhas de orientação específicas relacionadas com a infecção, que muitas vezes incluem recomendações directas de utilização de antibióticos (Ibrahim et al, 2001). A restrição das escolhas antimicrobianas, através dos formulários, reduz a exposição da flora hospitalar a uma diversidade de agentes antimicrobianos (Ibrahim et al, 2001). Um estudo demonstrou que a restrição de cefalosporinas de 3ª geração (nomeadamente ceftazidima) em doentes neutropénicos febris, esteve associada a uma redução da prevalência de Enterococos vancomicina-resistentes (Patterson,



2001). Este facto pode fundamentar a alteração do tratamento empírico dos doentes neutropénicos febris, da ceftazidima para a piperacilina/tazobactam (Patterson, 2001). A utilização de antibióticos é também controlada por outras políticas, como a autorização prévia, a não validação da prescrição (sistemas automatizados), os formulários de prescrição de antibióticos e as linhas de orientação específicas do tratamento de infecções (Ibrahim et al, 2001). Os farmacêuticos clínicos, através da aplicação dos conceitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, podem apoiar o prescritor na apropriada selecção do antibiótico, dose e via de administração (Ibrahim et al, 2001). Os parâmetros farmacodinâmicos utilizados para avaliar a eficácia antimicrobiana incluem: tempo em que a concentração do antibiótico é mantida acima da concentração mínima inibitória (dependentes do tempo); razão da concentração sérica máxima relativamente à concentração mínima inibitória; e razão da área sob a curva da concentração sérica nas 24 horas relativamente à concentração mínima inibitória (independentes do tempo e dependentes da concentração) (Ibrahim et al, 2001).

Dado que existe uma escalada de resistências a nível global e evidências do abuso de antibióticos, é licito pensar que a forma mais pragmática e essencial para controlo da resistência aos antibióticos seja o controlo da sua utilização (Gould, 1999). A questão importante é como! (Gould, 1999). Ainda é necessária uma grande investigação neste campo! De uma forma geral, os problemas locais devem ser resolvidos com soluções locais (Gould, 1999), atendendo sempre às linhas de orientação nacionais e internacionais. Os sistemas de suporte da Internet com informação actual, compilada e decisiva para apoiar no momento da prescrição do antibiótico (com padrões de sensibilidade locais e nacionais), bem como a existência de bases de dados automatizadas por doente, são estratégias para o futuro próximo (Ibrahim et al, 2001). Deverá caminhar-se para o sistema integrado de informação em suporte informático, que contemple indicações terapêuticas, posologia e duração de tratamento, padrões locais de resistência, resultados da microbiologia e outros que apoiem os algoritmos de decisão (Weinstein, 2001).

A utilização cíclica ou rotativa dos antibióticos tem sido proposta como uma estratégia para com-

bater a selecção de resistência microbiana induzida pela antibioterapia (Ibrahim et al, 2001; Weinstein, 2001). Este conceito é baseado, em parte, na teoria de que alternando os antibióticos decrescerá a pressão selectiva que favorece o crescimento de microorganismos resistentes (Ibrahim et al, 2001). O interesse neste conceito, embora tenha diminuído nos anos 80 com a introdução de  $\beta$ -lactâmicos de nova geração e fluoroquinolonas, recuperou hoje em dia o seu potencial, especialmente nas Unidades de Cuidados Intensivos (períodos limitados e espaços fechados (Weinstein, 2001)) talvez devido, em parte, à proliferação de patogénios Gram-positivos nosocomiais multiresistentes (Ibrahim et al, 2001). A utilização cíclica dos antibióticos requer cuidadosa monitorização microbiológica, devido à pressão selectiva monotónica de um agente único e à possível emergência de resistências em classes de antibióticos não relacionadas, provocada pela ligação genética dos mecanismos de resistência (Weinstein, 2001). São necessários estudos bem desenhados para confirmar estes conceitos e é importante também equacionar os custos associados a estas estratégias (Ibrahim et al, 2001). Está ainda por esclarecer a relação entre a utilização cíclica dos antibióticos, o papel da farmacodinâmica e farmacocinética e a emergência de resistência bacteriana, pelo que são necessários estudos prospectivos neste âmbito (Hyatt e Schentag, 2000).

A Figura V mostra uma base de procedimentos condicionante da antibioterapia com diferentes níveis de decisão (DeLisle e Perl, 2001). A selecção da terapêutica antibiótica depende fundamentalmente da identificação do microorganismo, da determinação da sua sensibilidade aos antibióticos e de factores relacionados com o hospedeiro (Silvestre et al, 1998).

Os estudos sobre a eficácia prática de medidas de controlo da infecção têm algumas lacunas que podem ser ultrapassadas pela utilização da modelação matemática, para compreender a transmissão nosocomial cruzada e a eficácia de estratégias de controlo da infecção (Bonten et al, 2001). A utilização de modelos matemáticos no estudo da resistência aos antibióticos ainda está a dar os primeiros passos (Bonten et al, 2001). A combinação da vigilância epidemiológica, genotipagem molecular, estudos observacionais de adesão à terapêutica e modelação matemática,

pode melhorar a capacidade de determinar os efeitos quantitativos de medidas individuais de controlo da infecção, o que poderá ajudar na concepção de programas de controlo da infecção mais eficazes (Bonten et al, 2001).

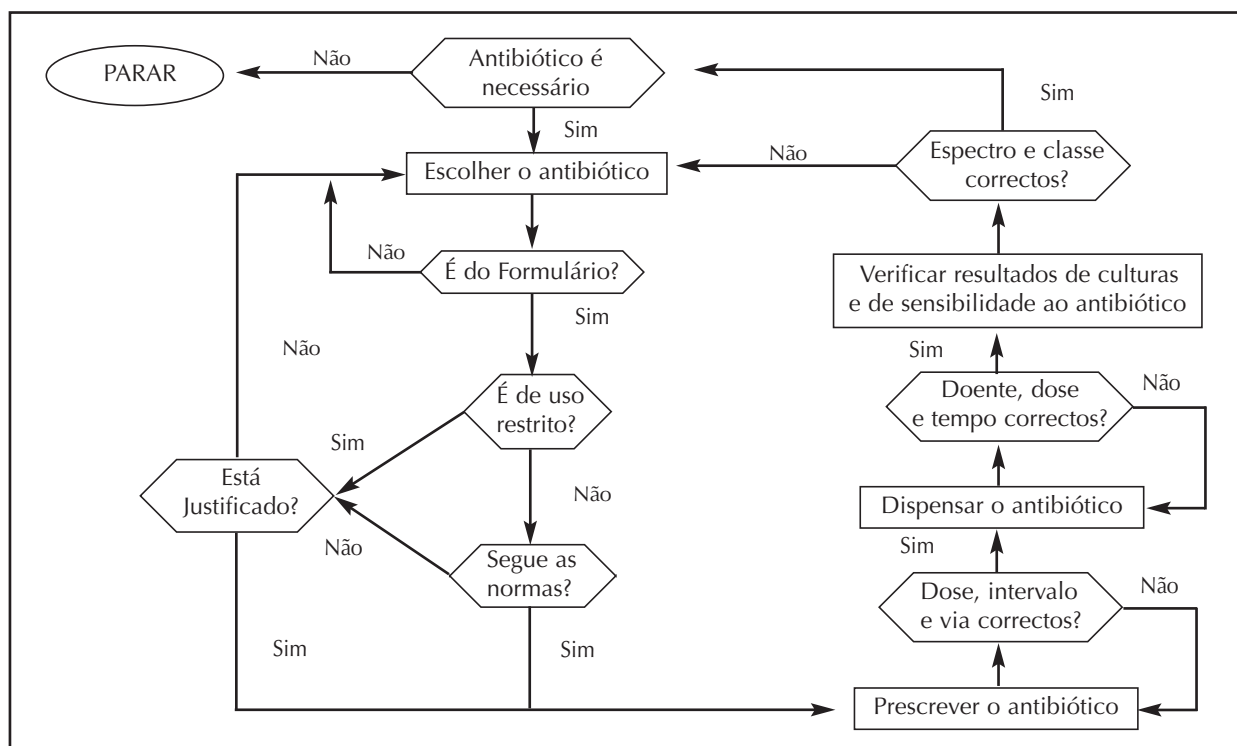
A vigilância dos perfis de resistência a nível local e regional é uma componente essencial na identificação de resistências e seu controlo. No entanto, uma vigilância eficaz depende muito da "performance" dos laboratórios de microbiologia (Virk e Steckelberg, 2000). Estes, devem ser muito bem equipados e produzir resultados de forma eficiente, expedita e exacta, estando em contacto estreito com os clínicos (Virk e Steckelberg, 2000). Os resultados de culturas bacterianas convencionais requerem um mínimo de 48-72 horas, após a recepção do espécimen, para identificação e notificação da sensibilidade aos antibióticos (Ibrahim et al, 2001). Outros métodos mais expeditos (detecção e quantificação em minutos) como as técnicas de ácidos nucleicos, podem auxiliar na detecção de resistências (Ibrahim et al, 2001). Estes laboratórios devem divulgar os resultados anual ou bianualmente para informação aos profissionais de saúde (Virk e Steckelberg, 2000). O "screening" rápido e a implementação de medidas de controlo específico, devem ser instituídos assim que os microorganismos sejam identificados, particularmente nas áreas de elevado risco como Unidades de Cuidados Intensivos, Enfermarias de Oncologia, Unidades de Transplantação, ou Instituições que prestam cuidados a longo termo (Virk e Steckelberg, 2000). Estas medidas requerem uma cooperação multidisciplinar para terem significado e serem eficazes (Virk e Steckelberg, 2000). A participação activa das Comissões de Controlo da Infecção hospitalares é também muito importante na identificação dos indivíduos com infecções provocadas por microorganismos resistentes e na implementação de procedimentos de controlo da infecção (Virk e Steckelberg, 2000).

A prevenção da infecção pode ser alcançada através de técnicas assépticas, protecção por barreiras e métodos estritos de controlo da infecção (Virk e Steckelberg, 2000). No entanto, as intervenções mais eficazes no âmbito do controlo da infecção hospitalar são relativamente simples (Weinstein, 2001): lavar cuidadosamente as mãos (este procedimento está quase sempre comprometido devido à falta de tempo e aos efei-

tos adversos sobre a pele decorrentes da lavagem repetida); esfregar as mãos com produtos de base alcoólica não secantes; e utilizar universalmente as luvas (é útil como solução de recurso quando a adesão à higiene das mãos é incompleta) (Weinstein, 2001). De vários estudos de adesão do pessoal de saúde ao procedimento de lavagem das mãos, conclui-se que os profissionais fazem uma higiene apropriada das mãos em apenas 25-50% das oportunidades (Weinstein, 2001).

A resistência bacteriana em Unidades de Cuidados Intensivos tem vindo a aumentar sustentadamente no últimos 20 anos, sendo que os doentes críticos, que muitas vezes têm estadias prolongadas e frequente exposição a procedimentos invasivos e antimicrobianos de largo espectro, mostram maior risco de estarem colonizados por bactérias resistentes em comparação com a população em geral (Warren e Fraser, 2001). Em 1970, Knittle et al demonstraram que os profissionais de saúde servem de vectores na transmissão de microorganismos resistentes (Warren e Fraser, 2001). Os métodos de controlo da infecção em Unidades de Cuidados Intensivos hospitalares que auxiliam no combate às resistências, para além de uma eficaz política antibiótica, incluem (Warren e Fraser, 2001): Vigilância, para identificação dos portadores de microorganismos resistentes (particularmente, enterococos resistentes à vancomicina e *S. aureus* meticilino-resistentes); Prevenção das infecções nosocomiais (as infecções nestes doentes são: infecções sanguíneas primárias (factores de risco: cateterização e nutrição parenteral), pneumonias (factores de risco: ventilação mecânica e intubação endotraqueal), infecções do tracto urinário (factores de risco: insuficiência renal e cateterização) e infecções das feridas cirúrgicas (factores de risco: estado nutricional deficiente e idade avançada); Adequada higiene das mãos – há estudos que demonstram que a taxa de infecções nosocomiais pode ser reduzida em 25 a 50% se se aumentar a adesão à lavagem das mãos de 60 para 100%. Também as infecções resistentes em doentes de cuidados intensivos podiam ser reduzidas em 1/3 se a adesão aumentasse de 40 para 70%. No entanto, este procedimento relativamente simples é extremamente difícil de implementar; Isolamento dos doentes com infecções resistentes - doentes infectados com enterococos resistentes à vancomicina, *S. aureus* meticilino-resistentes, ou

FIGURA V  
**Processo de decisão da antibioterapia**



Fonte: DeLisle e Perl, 2001

bactérias Gram-negativas multiresistentes, devem ser colocados em zonas de isolamento (Virik e Steckelberg, 2000). Se não for viável o isolamento em quarto privado, deve ser instituído o isolamento em grupo (“cohorte” de doentes); Utilização de técnicas de barreira, como batas e luvas – estas técnicas estão associadas à diminuição da disseminação dos microorganismos resistentes nas Unidades de Cuidados Intensivos.

Estas medidas ficam, no entanto, comprometidas, grande parte das vezes, pela sobrecarga de trabalho, pela falta de pessoal e pela alta rotatividade e mobilidade do pessoal de saúde (Warren e Fraser, 2001). É importante frisar que a lavagem das mãos e utilização de luvas constituem procedimentos higiénicos básicos na prestação de cuidados de saúde e representam um passo gigantesco para prevenir a transmissão de infecções.

O controlo eficaz do tratamento de doentes pediátricos com infecções que recorrem às urgências hospitalares é também de extrema importância. Neste âmbito, são comuns infecções como (Bennett e St. Geme, 1999;

Louie e Bell, 2002): **Infecções do tracto respiratório superior** – estas infecções são responsáveis por cerca de 3/4 das prescrições ambulatoriais de antibióticos. A importância da tomada de decisões clínicas correctas é fundamental e pode ter um grande impacto na utilização global de antibióticos e nas resistências. Há orientações gerais que devem ser seguidas: existem condições clínicas em que os antibióticos não são indicados (resfriado, constipação ou gripe, e tosse ou bronquite); há infecções cujo critério clínico e diagnóstico deve ditar a utilização ou não do antibiótico, excluindo a origem viral e a resolução espontânea (otite média e sinusite); e existem infecções para as quais é indicado utilizar um método de diagnóstico e um tratamento (faringite), mas onde se deve excluir a origem viral e confirmar a presença de *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* beta-hemolíticos Grupo A) prevenindo, deste modo, a febre reumática aguda; **Meningite** – o sucesso das vacinas conjugadas do *H. influenza* tipo B tem modificado o panorama geral desta doença. O *S.*

*pneumoniae* representa agora a causa mais comum da doença entre os 1-23 meses (45% dos casos) e a *Neisseria meningitidis* é a causa mais comum entre os 23 meses e os 18 anos (59% dos casos). O *S. pneumoniae* predomina em indivíduos com idade superior a 18 anos. A resistência do *S. pneumoniae* à terapêutica antibiótica alterou profundamente o tratamento antibiótico em doentes com meningite; **Pneumonia** – o *S. pneumoniae* é a causa mais comum de pneumonia bacteriana em crianças com idade inferior a 5 anos, sendo comum em crianças mais velhas e adolescentes. Neste caso, a terapêutica padrão com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos é eficaz em doentes com pneumonia causada por estirpes resistentes; **Bacteriemia** – a causa mais importante desta doença é o *S. pneumoniae*. Tal como acontece com a pneumonia, os estudos não apresentam diferenças nos resultados entre crianças com bacteriemia causada por pneumococos sensíveis ou por pneumococos resistentes; **Infecções do tracto urinário** – a *E. coli* é a causa predominante destas infecções em crianças, representando cerca de 93% dos episódios em crianças com menos de 2 anos. A maior parte destas crianças pode ser tratada de forma eficaz com antibioterapia oral sem necessitar de internamento. Inicialmente, a terapêutica é empírica e, por conseguinte, o conhecimento dos padrões de sensibilidade é fundamental. Na população adulta, a resistência da *E. coli* aos antibióticos é já um problema; **Doenças sexualmente transmissíveis** – estimativas recentes mostram que os adolescentes apresentam taxas consideráveis de infecções por *N. gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. O tratamento destas infecções é decisivo, uma vez que apresentam consequências graves para a saúde. Embora a resistência entre *Chlamydia trachomatis* seja rara, no caso da *N. gonorrhoeae* está bem descrita e é preocupante, particularmente em países em desenvolvimento, uma vez que são necessárias cefalosporinas de largo espectro que apresentam custos mais elevados; **Infecções da pele e dos tecidos moles** – são causadas principalmente pelos estreptococos grupo A e *S. aureus*. Os primeiros podem ser facilmente tratados com antibióticos de espectro mais estreito (são sensíveis às penicilinas e cefalosporinas), enquanto que o *S. aureus* é tipicamente resistente à penicilina. De uma forma geral, as linhas de

orientação preconizadas para lidar com estas infecções pediátricas são praticamente sobreponíveis no caso dos adultos (Hooton e Levy, 2001). Nas infecções pediátricas deverão ter-se em conta, para além do uso inapropriado dos antibióticos, as fortes pressões dos pais das crianças para a prescrição, por falsas expectativas de maior segurança (Louie e Bell, 2002).

São recomendadas, aos médicos de clínica geral, as seguintes orientações no sentido de conservarem o poder dos antibióticos na prática comunitária (Hooton e Levy, 2001): (1) não ceder às pressões dos doentes para prescrição de antibióticos desnecessários; (2) educar os doentes quanto ao uso prudente dos antibióticos e importância das medidas preventivas da infecção; (3) utilizar meios de diagnóstico antes de optar pela utilização do antibiótico; (4) seleccionar, quando apropriado, antibióticos com espectro mais estreito; (5) não prescrever antibióticos para infecções virais; (6) reconhecer a importância do alívio dos sintomas dos doentes; (7) ter a certeza de que o doente compreende que deve respeitar a posologia e duração de tratamento do antibiótico, mesmo após desaparecimento dos sintomas, para que este possa ser eficaz; (8) usar tratamentos curtos de antibióticos quando apoiado em dados clínicos; (9) adoptar boas práticas de higiene e encorajar os doentes a fazer o mesmo para reduzir os riscos de infecção; (10) permanecer actualizado quanto aos dados mais recentes disponíveis sobre as tendências de resistências locais e ajustar os hábitos de prescrição em concordância.

De uma maneira geral, a utilização de antibióticos no ambulatório pode ser melhorada com a adesão a indicações estritas, padrões de sensibilidade e linhas de orientação de utilização de antibióticos (Virk e Steckelberg, 2000). A nível comunitário, medidas como a higiene geral, desinfecção das águas públicas e limpeza (particularmente das mãos), podem prevenir a disseminação dos microorganismos resistentes (Virk e Steckelberg, 2000). São necessárias abordagens múltiplas para contornar a resistência aos antibióticos e ultrapassar os problemas de alta morbidade, mortalidade e elevados custos (Virk e Steckelberg, 2000). Algumas estratégias que têm como objectivo contornar o problema da resistência aos antibióticos, incluem (Walsh, 2000): Desenvolvimento de novos antibióticos – antibióticos direccionados para os mecanismos

de resistência (exs: ácido clavulânico como substracto suicida para as  $\beta$ -lactamases que, em combinação com a amoxicilina, ampliou a acção desta; sulbactam em combinação com a ampicilina) ou novas classes de antibióticos sintéticos (exs: oxazolidonas (linezolid) que apresentam largo espectro e potência aceitável); Novas abordagens no desenvolvimento dos antibióticos e nas resistências – utilização do genoma para encontrar novos alvos bacterianos e utilização de estratégias que prolongam a vida do antibiótico.

Embora se creia que as resistências aparecerão mais cedo ou mais tarde, as estratégias para combater os microorganismos multiresistentes passam necessariamente pelo desenvolvimento de novos antibióticos (Waaij e Nord, 2000). O consenso geral é que se deve reduzir a utilização dos antibióticos disponíveis actualmente, embora esta abordagem seja extremamente difícil de implementar (Waaij e Nord, 2000). Torna-se pois urgente pensar numa nova abordagem, que passará por 2 áreas actualmente negligenciadas no tratamento das doenças infecciosas hospitalares (Waaij e Nord, 2000): do lado das bactérias (sensíveis aos antibióticos), pensar em formas de manter a resistência à colonização num nível normal em todos os doentes, de maneira a limitar o risco de sobrecrecimento e translocação intestinal; do lado do hospedeiro, pensar em maneiras de manter a capacidade das defesas do hospedeiro contra microorganismos oportunistas, em doentes imunocomprometidos, num nível fisiológico normal. A manutenção da resistência à colonização requer a inexistência de antibiótico activo no intestino, o que pode ocorrer por inactivação intra-intestinal (ligação química ou absorção, ou destruição enzimática) (Waaij e Nord, 2000).

O doente tem um papel fundamental em toda esta problemática, especialmente quando não adere à terapêutica prescrita, como se pode observar no caso da emergência de estirpes resistentes do HIV (Virk e Steckelberg, 2000). Também a educação e informação aos doentes pode ajudar a diminuir a sobre-prescrição de antibióticos (Virk e Steckelberg, 2000). Por último, deve ser salientado o papel da vacinação como estratégia importante na prevenção de infecções que, deste modo, deixarão de ser problemáticas do ponto de vista da emergência de resistências.

## Conclusões

Uma vez que a resposta normal das bactérias à exposição aos antibióticos é o desenvolvimento de alguma variação genética que lhes permita resistir aos efeitos do fármaco, e uma vez que a flora normal do homem tem espécies resistentes a cada e qualquer antibiótico, é inevitável que a utilização de antibióticos leve à emergência de resistências (Williams e Sefton, 1999). O que cada um de nós tem a esperança de conseguir alcançar é a limitação dos danos! (Williams e Sefton, 1999).

Hoje em dia, apesar dos avanços da ciência e da tecnologia, as doenças infecciosas representam um problema mais mortal do que a guerra (WHO, 2000). O potencial da resistência aos antimicrobianos nos catapultar de novo para um mundo de morte prematura e doença crónica é bem real! (WHO, 2000). Os nossos avós viveram durante uma época sem antibióticos, o mesmo podendo vir a acontecer com os nossos netos! (WHO, 2000). Os microorganismos multiresistentes dos anos 90 são um aviso da possibilidade de uma “era pós-antibiótica” em que, para muitos microorganismos, não existirão antibióticos eficazes (Silvestre et al, 1998). Temos meios para assegurar que os antibióticos se mantenham eficazes, no entanto, há limitações de tempo! (WHO, 2000). Utilizados de forma sábia, os antibióticos de hoje podem prevenir as catástrofes de amanhã! (WHO, 2000). Apesar do problema das resistências ser global, os médicos de clínica geral podem fazer a diferença, tornando-se melhores gestores dos antibióticos na prática clínica, protegendo a saúde dos seus doentes enquanto enfrentam a crise das resistências na comunidade (Hooton e Levy, 2001).

Para se enfrentar as resistências aos antibióticos é necessário reconhecer o problema e entender que o mesmo pode potencialmente agravar-se (Virk e Steckelberg, 2000). A frequente utilização indiscriminada dos agentes antimicrobianos e o seu uso em larga escala devem ser controlados, sendo necessário assegurar que dada prescrição de antibiótico é a apropriada antes de se tornar acto escrito (Virk e Steckelberg, 2000). Para controlar adequadamente este problema à escala global é necessário uma tomada de consciência generalizada, individual e colectiva, bem como uma abordagem multidisciplinar (Virk e Steckelberg, 2000).

## Bibliografia

- Bennett, J.; St. Geme, J.W. "Bacterial resistance and antibiotic use in the emergency department". *Pediatric Clinics of North America* 1999. 46(6): 1125-1143
- Bonten, M.J.M.; Austin, D.J.; Lipsitch, M. "Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: Mathematical models as tools for control". *Clinical Infectious Diseases* 2001. 33: 1739-1746
- Cunha, S. "Mecanismos de actuação dos antibióticos e mecanismos de resistências aos antibióticos". Palestra proferida no Curso de Antibióticos, Hospitais da Universidade de Coimbra, 04/2003
- DeLisle, S.; Perl, T.M. "Antimicrobial management measures to limit resistance: A process-based conceptual framework". *Crit Care Med* 2001. 29(4): N121-N127
- Gould, I.M. "A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999. 43: 459-465
- Hawkey, P.M. "Mechanisms of resistance to antibiotics". *Intensive Care Med* 2000. 26: S9-S13
- Hooton, T.M.; Levy, S.B. "Antimicrobial resistance: A plan of action for community practice". *American Family Physician* 2001. 63(6): 1087-1096
- Hyatt, J.M.; Schentag, J.J. "Potential role of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and computerized databases in controlling bacterial resistance". *Infection control and hospital epidemiology* 2000. 21(1): S18-S21
- Ibrahim, K.H.; Gunderson, B.; Rotschafer, J.C. "Intensive care unit antimicrobial resistance and the role of the pharmacist". *Crit Care Med* 2001. 29(4): N108-N113
- Kaye, K.S.; Frimow, H.S.; Abrutyn, E. "Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management". *Infectious Disease Clinics of North America* 2000. 14(2): 293-319
- Louie, J.P.; Bell, L.M. "Appropriate use of antibiotics for common infections in an era of increasing resistance". *Emergency Medicine Clinics of North America* 2002. 20(1): 69-91
- Patterson, J.E. "Antibiotic utilization. Is there an effect on antimicrobial resistance?". *Chest* 2001. 119(2): 426S-430S
- Silvestre, A.M.; et al "Antibióticos na prática hospitalar". Permanyer Portugal Marketing, Publicidade e Edições. 1998. ISBN 972-733-047-9. 81-105
- Sousa, J.C. "Antibióticos anti-bacterianos". Publicações Farmácia Portuguesa, Associação Nacional de Farmácias 1ª Ed. 2001. ISBN 972-98579-6-2. 1-78
- Steinke, D.; Davey, P. "Association between antibiotic resistance and community prescribing: A critical review of bias and confounding in published studies". *Clinical Infectious Diseases* 2001. 33(Suppl. 3): S193-S205
- Virk, A.; Steckelberg, J.M. "Clinical aspects of antimicrobial resistance". *Mayo Clinic Proceedings* 2000. 75(2): 200-214
- Waaij, D.V.; Nord, C.E. "Development and persistence of multi-resistance to antibiotics in bacteria; an analysis and a new approach to this urgent problem". *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000. 16: 191-197
- Walsh, C. "Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance". *Nature* 2000. 406: 775-781
- Warren, D.K.; Fraser, V.J. "Infection control measures to limit antimicrobial resistance". *Crit Care Med* 2001. 29(4): N128-N134
- Weinstein, R.A. "Controlling antimicrobial resistance in Hospitals: Infection control and use of antibiotics". *Emerging Infectious Diseases* 2001. 7(2): 188-192
- WHO (World Health Organization) "World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000 – Overcoming antimicrobial resistance". World Health Organization 2000 Publication Code: WHO/CDS/2000.2. Acessível on-line: <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000> Data de consulta: 28/03/2003
- Williams, J.D.; Sefton, A.M. – "The prevention of antibiotic resistance during treatment". *Infection* 1999. 27(Suppl. 2): S29-S31

REVISTA DE LA  
**O.F.I.L.**

**Formulario de suscripción  
a la Revista de la O.F.I.L.**

Nombre ..... Apellidos .....

Dirección de trabajo .....

Teléfono de trabajo .....

Dirección particular .....

Teléfono particular .....

e-mail .....

Fecha .....

**Cupón de suscripción**

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

**Forma de pago**

Transferencia bancaria a:

Banco Popular

Titular: Carmen Martí Bernal - Revista O.F.I.L.

c/c. nº: 0075 - 0475 - 19 - 0705085980

Sucursal 00475-41 Madrid, Urbana 46

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid

Tarjeta VISA nº:     |     |     |

Fecha de caducidad:   |

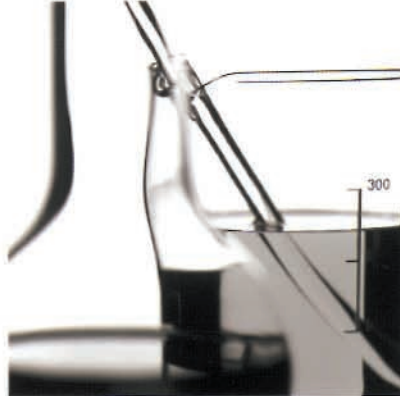
Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:  
Carmen Martí Bernal  
Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid (España)

Fecha y firma .....



**Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana**





## Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria



Es nuestro compromiso ofrecer cada vez más productos de alta calidad terapéutica y colaborar en todo momento con programas de formación y gestión hospitalaria.

hospital **ESTEVE**