

Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana

FACTORES DE RIESGO EN EL USO DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Luis Alberto Rubio Hernández,¹ Caridad Sedeño Argilagos,² Sol Amalia Fernández Monaga,³ María Antonieta Arbesú Michelena⁴ y Lourdes Puig Vásquez⁵

RESUMEN

Los objetivos de este trabajo fueron observar el comportamiento de los factores de riesgo que pudieron influir de manera desfavorable sobre la respuesta de los pacientes al tratamiento con los aminoglucósidos; determinar la frecuencia en la indicación de creatinina sérica; valorar el grado de dosificación, y detectar las interacciones medicamentosas potenciales (IMP), en los perfiles farmacoterapéuticos. Se realizó un estudio retrospectivo y para ello se seleccionaron 157 casos correspondientes a pacientes oncológicos ingresados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, a los cuales se les prescribió indistintamente amikacina, gentamicina y kanamicina inyectables. Se colectaron los datos necesarios para la investigación, a partir de las historias clínicas, seguido de la confección de planillas recolectoras de datos. De los factores de riesgo de mayor incidencia, se destacaron la edad > 59 años (45,9 %), cirugía mayor 72 h antes del tratamiento (45,2 %), IMP (42 %), fumadores (40,7 %), insuficiencia renal (32,5 %) y nefrotóxicos recientes (35 %). Cada uno de estos porcentajes están referidos al total de la muestra. También se observó el predominio de los pacientes con 2 o más factores de riesgo (83 %). La creatinina sérica fue indicada a 98 pacientes (62,4 %). Es necesario destacar que este indicador biológico, muy importante para evaluar el funcionamiento renal, sólo fue medido a 38 pacientes durante los 7 días previos al tratamiento con los aminoglucósidos, lo cual representa el 24 % del total de la muestra. El grado de dosificación se pudo evaluar a sólo el 21 % de la muestra total, debido a la ausencia de datos tan elementales como: la creatinina sérica, el peso y la talla. Se detectaron las IMP de los aminoglucósidos, con el 41 % de la muestra; donde la mayor frecuencia estuvo presente con los betalactámicos (37 %).

DeCS: FACTORES DE RIESGO; ANTIBIOTICOS AMINOGLICOSIDOS/efectos adversos; ANTIBIOTICOS AMINOGLICOSIDOS/uso terapéutico; NEOPLASMAS/quimioterapia; AMICACINA/efectos adversos; GENTAMICINAS/efectos adversos; KANAMICINA/efectos adversos.

- ¹ **Máster en Farmacia Clínica. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). Profesor Auxiliar. Universidad del Atlántico.**
- ² **Doctora en Ciencias Químicas. Jefa del Departamento de Química Básica. IFAL.**
- ³ **Máster en Ciencias Químicas. Profesora Auxiliar. IFAL.**
- ⁴ **Máster en Farmacia Clínica. Jefa del Departamento de Farmacia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).**
- ⁵ **Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Jefa del Departamento de Epidemiología. INOR.**

En la práctica clínica actual, los aminoglucósidos mantienen su vigencia como antibióticos de primera opción, para el tratamiento de infecciones severas producidas por bacilos gramnegativos, aun considerando el peligro potencial de nefrotoxicidad y ototoxicidad que se deriva de su mal uso, y los elevados costos que generan su monitoreo. No obstante, estos efectos adversos se pueden minimizar mediante una prescripción criteriosa, teniendo en cuenta los factores de riesgos y el ajuste de dosis para cada paciente en particular, lo que nos permite garantizar su eficacia terapéutica y evitar la sobredosificación o subdosificación.^{1,2}

Los pacientes oncológicos, de hecho, constituyen un grupo predispuesto a adquirir infecciones intrahospitalarias, debido principalmente a su alta depresión inmunológica. Por lo tanto, el uso de los aminoglucósidos debe ser más cauteloso, para no incurrir en yatrogenias medicamentosas que conducen al empeoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.

Debido a estas consideraciones, se hace necesario realizar un estudio retrospectivo de pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), con el propósito de detectar los factores de riesgos que están implicados en el manejo de los aminoglucósidos, de igual forma tomar medidas correctivas que nos permitan mejorar la terapéutica antimicrobiana en este hospital. Para el desarrollo de esta investigación se plantearon los siguientes objetivos:

1. Describir los factores de riesgo inherentes a las prescripciones de los aminoglucósidos en cada uno de los pacientes.
2. Determinar la frecuencia en la indicación de creatinina sérica, parámetro

importante para medir el funcionamiento renal.

3. Valorar el grado de dosificación, comparando las dosis prescritas con las dosis calculadas mediante métodos de ajuste.
4. Detectar las IMP en los perfiles farmacoterapéuticos de los pacientes, que pudieran poner en riesgo la calidad de vida de estos.

MÉTODOS

Para la realización de este estudio, se consideraron tumores localizados en las regiones siguientes: laringe, región bucal, otros de cabeza, pulmón, útero, ovario, mama, extremidades, colon, recto, linfoma no Hocking (LNH), linfoma Hocking (LH) y otros. El estudio se inició con la recogida de datos de los pedidos a Farmacia de tratamientos con gentamicina 80 mg, amikacina 500 mg, y kanamicina 500 mg, inyectables. La revisión de las Historias Clínicas se efectuó en el Departamento de Archivo del INOR. Luego se confeccionaron las planillas recolectoras de datos (perfil farmacoterapéutico). El tamaño de muestra utilizada para esta investigación fue de 157 casos de pacientes ingresados durante el período comprendido entre noviembre 1998 a abril de 1999. Se consideraron los factores de inclusión siguientes: mayores de 15 años, uno y otro sexos, y cualquier raza. Se excluyeron las embarazadas y lactantes.

La determinación del aclaramiento de creatinina se hizo teniendo en cuenta el método de Corkcroft. Para el reajuste de dosis se empleó el método seguido por la American Medical Association (AMA). En el procesamiento estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows 95 (versión 7.0).

RESULTADOS

Las características de la muestra analizada según la edad y el sexo, indican un predominio de los pacientes mayores de 30 años y del sexo masculino. En los

pacientes del sexo femenino, las enfermedades crónicas no transmisibles que predominaron fueron: la insuficiencia renal (IR) (39,4 %), la hipertensión arterial (HTA) (19,7 %), y el asma bronquial (13,6 %). Debe observarse que este grupo etáreo de 30 - 59,

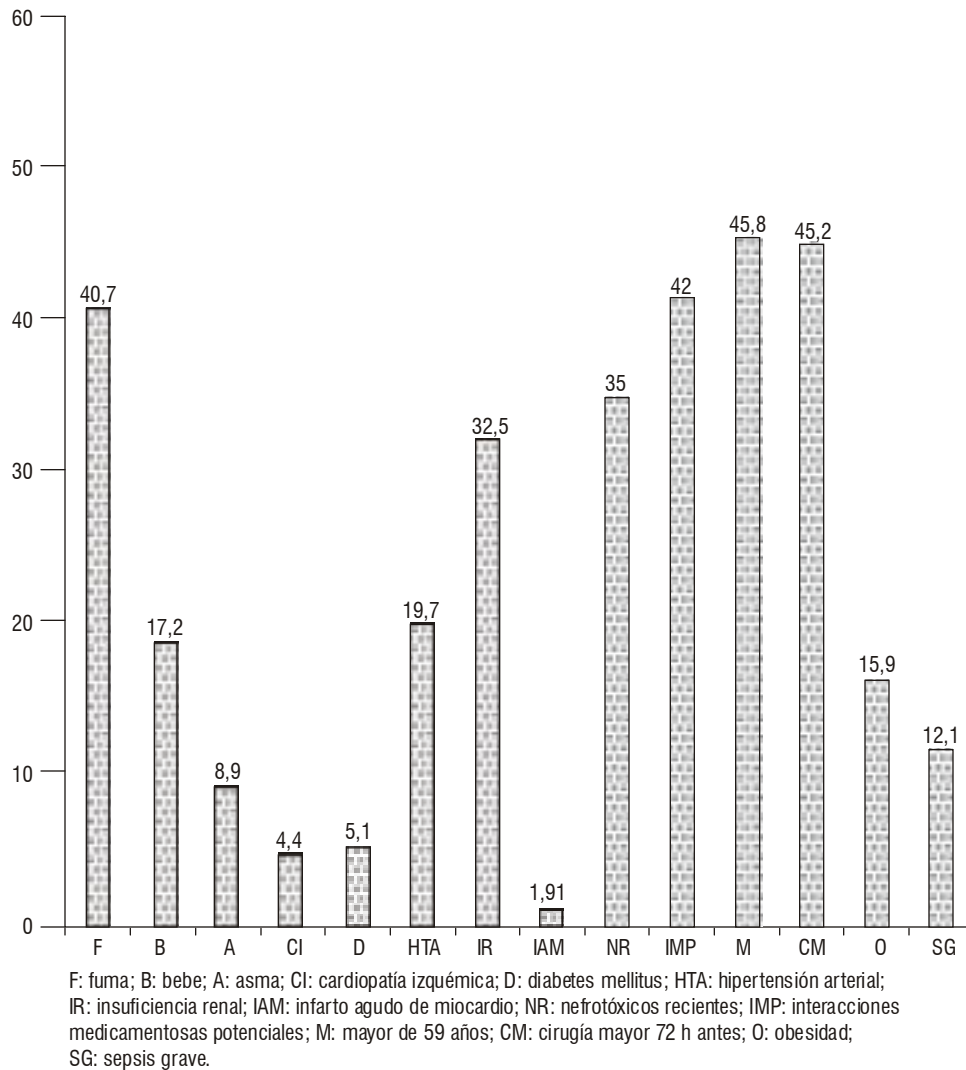


FIG. 1. Frecuencias de los factores de riesgo presentes en la muestra analizada.

mostró una mayor morbilidad de todas las afecciones declaradas, excepto en el caso del asma bronquial. Se realizó un análisis semejante para el sexo masculino, donde las enfermedades prevalentes fueron IR (27,5 %) e HTA (19,8 %). Sin embargo, al observar la distribución por grupos etáreos, se observa una mayor morbilidad en los pacientes mayores de 59 años en todas las afecciones declaradas, excepto en la IR.

En cuanto a la presencia de hábitos tóxicos, 14 de las 66 pacientes declararon ser fumadoras (21,2 %) y 2 ingerir bebidas alcohólicas (3,0 %). Mientras que en el sexo masculino, el 54,9 % de los 91 pacientes declararon ser fumadores y el 27,5 % ingerir bebidas alcohólicas.

En la figura 1 se observa el comportamiento de todos los factores de riesgo que se consideraron para determinar el estado fisiopatológico de los pacientes incluidos en este estudio. De los factores de riesgo de mayor incidencia, que pudieron influir de manera desfavorable en una respuesta correcta al tratamiento, se destacan la presencia de IR (32,5 %) y nefrotóxicos recientes (35 %) de la muestra total.

De manera similar, en la figura 2 se muestra que predominaron los pacientes con 2 o más factores de riesgo (83,0 %).

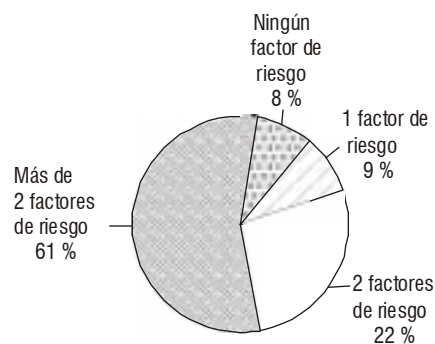


FIG. 2. Caracterización de la muestra según factores de riesgo.

El marcador bioquímico creatinina les fue indicado a 98 pacientes (62,4 %) en cualquier momento. Ahora bien, es necesario destacar que este indicador solo fue medido a 38 pacientes durante los 7 d previos al tratamiento con aminoglucósidos, lo cual representa el 24,2 % del total de la muestra.

De estos 98 pacientes se les pudo determinar el aclaramiento de creatinina a 79 de ellos, ya que a los restantes les faltaban indistintamente los parámetros de peso y/o talla. Treinta de estos últimos, 13 mujeres y 17 hombres, presentaron niveles patológicos. Al analizar la edad de estos pacientes con disfunción renal, se observa el 74,0 % de los mismos en el grupo etáreo mayor de 59 años. A solo 38 pacientes se les indicó creatinina sérica dentro de los 7 d previos al tratamiento con aminoglucósidos, y a 33 de ellos se les realizó un ajuste de dosis retrospectivo, con vista a detectar situaciones problemáticas en la dosificación indicada, lo cual representa el 21 % de la muestra total (figura 3). Es necesario señalar que a 5 pacientes este cálculo no se les pudo realizar, por faltar datos de peso o talla en las Historias Clínicas, lo cual resulta imprescindible para aplicar las ecuaciones empíricas utilizadas.

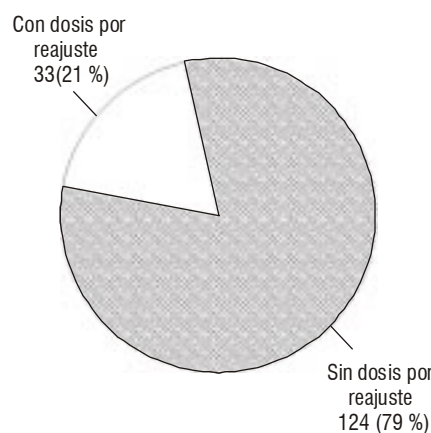


FIG. 3. Pacientes con cálculo de dosis por métodos de ajuste.

El método de ajuste permite afirmar que de los 33 pacientes estudiados, solo 14 recibieron la dosis correcta del aminoglucósido, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (fig. 4). Se comprobó que 5 pacientes fueron subdosificados y 14 sobredosificados.

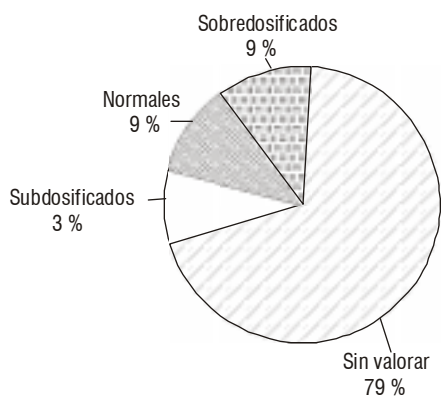


FIG. 4. Grado de dosificación de acuerdo con métodos de ajuste.

El comportamiento de la presencia de interacciones medicamentosas potenciales (IMP) en la muestra analizada puede observarse en la figura 5, en donde el 32 % del total de los pacientes presentaba una IMP en su tratamiento y el 9 % tenía dos. Las IMP de los aminoglucósidos indicados con otros medicamentos que pudieron contribuir a provocar efectos nefrotóxicos, se detectaron en el 41,0 % de los pacientes, donde la mayor frecuencia estuvo presente con los antimicrobianos betalactámicos, para el 31 %. Resultó interesante el resultado que se obtuvo cuando se estableció la correlación entre IMP y prescripción de otros antimicrobianos donde se obtuvo un valor de +0,364 con el 99 % de confianza, lo cual indica la alta frecuencia detectada de IMP en que se encontraban presentes otros antimicrobianos.

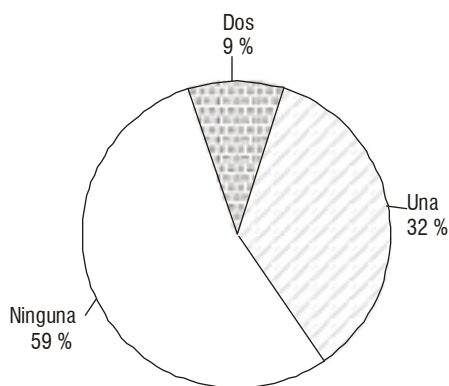


FIG. 5. Presencia de IMP en el tratamiento con aminoglucósidos.

DISCUSIÓN

Debe destacarse que los pacientes del sexo femenino comprendidos entre 30 y 59 a y los pacientes del sexo masculino con más de 59 a presentaron porcentajes de morbilidad superiores a los otros grupos etáreos, en el momento que estaban hospitalizados y bajo tratamiento. Otro aspecto a destacar es la alta frecuencia de pacientes con IR en ambos grupos, 39,4 % en el sexo femenino y 27,5 % en el masculino.

La mayor frecuencia observada en los hombres en cuanto al hábito de fumar e ingerir bebidas alcohólicas resulta lógica, dada la mayor tendencia a nivel mundial en el sexo masculino a presentar los hábitos tóxicos declarados.

Los resultados descritos en las figuras 4 y 5 ponen de manifiesto el altísimo porcentaje de pacientes con factores de riesgo, lo cual constituye un indicador a tener en cuenta, para valorar el estado fisiológico con que llegaron estos pacientes en el momento de su ingreso e indicar una terapéutica razonable.

Es de nuestro conocimiento la continua alteración que experimentan los pacientes

oncológicos en cuanto a su funcionamiento renal, sobre todo si tienen antecedentes nefrotóxicos y si están recibiendo medicamentos que incrementen la toxicidad provocada por los aminoglucósidos, lo que hace imprescindible medir la creatinina sérica inmediatamente antes, durante y después del tratamiento con aminoglucósidos.^{3,4} Considerando que no es habitual en la práctica el monitoreo clínico como debería ser, fue necesario aceptar valores de creatinina sérica hasta 7 d antes del tratamiento, ya que era una alternativa para tener un estimado del funcionamiento renal, y cumplir con el objetivo de evaluar la dosificación mediante métodos de ajuste. El hecho de que al 76 % no les fue medida la creatinina sistémica durante los tiempos correctos es alarmante, y constituye un factor de riesgo adicional que conduce a una dosificación inexacta de los aminoglucósidos.

Es preciso dejar constancia de la preocupación nuestra con respecto al alto porcentaje (74 %) de los niveles patológicos del aclaramiento de creatinina observados en pacientes del grupo etáreo > 59 a, lo cual constituye otro factor de riesgo añadido, dado por el deterioro polifuncional característico de los pacientes oncológicos geriátricos y el riesgo de una posible yatrogenia medicamentosa irreversible³ (Rosales Fernández G. Pautas empíricas de antibióticos en pacientes críticos. Granada. Taller de Diseño Gráfico y Publicaciones, s.l. 1999).

A pesar de que los 33 pacientes estudiados (21 %) no son representativos para evaluar el grado de dosificación de la muestra-estudio, se puede evidenciar claramente la dosificación empírica de los aminoglucósidos, destacándose la sobredosificación la cual es la que desencadena los efectos tóxicos antes mencionados.

Aunque el espectro antimicrobiano de los aminoglucósidos puede ampliarse, en su mayoría, con la coadministración de los

betalactámicos, la presencia de IMP en el 41 % de los casos pone de manifiesto la necesidad de valorar el riesgo/beneficio que implica estas combinaciones, ya que pueden ser aditivos de ototoxicidad y nefrotoxicidad.² Estos efectos indeseables pueden darse además, con la administración conjunta de otros aminoglucósidos y fármacos nefrotóxicos, como el cisplatino y los diuréticos del asa ascendente de Hanle.¹ (Boletín Terapéutico. Aminoglucósidos. Centro Nacional de Información sobre Medicamentos y Tóxicos. Lima. Gerencia de Información Científica, IPSS; 1993; Junio; 24:1-8).

Por consiguiente, de los resultados anteriores se puede concluir que:

1. Se observó un predominio de los pacientes con 2 o más factores de riesgo (83 %) de la muestra analizada. Este altísimo porcentaje es preocupante, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad adicional a lo que son expuestos con los aminoglucósidos.
2. Se evidenció por parte del personal médico, la poca frecuencia en la indicación de creatinina sérica, con el 21 % de la muestra total, requisito básico para medir el funcionamiento renal de los pacientes.
3. No se pudo evaluar el grado de dosificación al total de la muestra mediante métodos de ajuste, debido a la falta de datos tan elementales como la creatinina sérica, el peso y la talla.
4. Se detectaron las IMP de los aminoglucósidos con el 42 % de la muestra analizada, donde la mayor frecuencia estuvo presente con los betalactámicos (31 %).

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Juan José Pisonero Socías, a la doctora Roxana Walker Heredia, y al licenciado Manuel Cué Brujeras, por la colaboración brindada en este estudio.

SUMMARY

The objectives of this paper were to observe the behavior of risk factors that might unfavorably affect the response of patients to treatment with aminoglycosides, to determine the frequency of indication of serum creatinine test, to assess the dosage level and to detect potential drug interactions in drug-therapeutic profiles. A retrospective study, which comprised 157 cases selected from oncological patients admitted to the National Institute of Oncology and Radiobiology was conducted. These patients were indistinctively prescribed amikacin, gentamicin and kanamycin. Necessary data for research were taken from medical histories and data collection forms were designed. The risk factors of higher incidence were age over 59 years (45,9%), major surgery 72 hours before treatment (45,2%), potential drug interactions (42%), smoking (40,7%), renal failure (32,5%) and recent nephrotoxics (35%). Each of these percentages is related to the whole sample. Those patients with two or more risk factors predominated (83%). Serum creatinine test was indicated in 98 patients (62,4%). It is necessary to underline that this biological indicator, a very important one for assessing the kidney functioning, was only measured in 38 patients for seven days before the treatment with aminoglycosides, which represents 24% of the whole sample. Dosage level could only be evaluated in 21% of the whole sample due to the lack of basic elements such as serum creatinine, weight and height. Potential drug interactions produced by aminoglycosides were detected in 41% of patients; the highest frequency of these interactions was found in betalactams (37%).

Subject headings: RISK FACTORS; ANTIBIOTICS, AMINOGLYCOSIDES/ /adverse effects; ANTIOTIOTICS AMINOGLYCOSIDES/therapeutic use; NEOPLASMS/drug therapy; AMIKACIN/adverse effects; GENTAMICINS/ /adverse effects; KANAMYCIN /adverse effects.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1994:1140-55.
2. Boada N. Conceptos básicos en farmacología antiinfecciosa. Aminoglucósidos. 1998. Disponible en: <http://www.huc.rcanaria.es/fármaco/librenytero.htm>.
3. Ahronheim JC. Handbook of prescribing medications for geriatric patients. Boston: Little, Brown and Co; 1992:31,406.
4. Triggs E, Charles B. Pharmacokinetic and therapeutic drug monitoring of gentamycin in the elderly. Clin Pharmacok 1999;37(4):331-41.

Recibido: 2 de enero del 2002. Aprobado: 12 de febrero del 2002.

Luis Alberto Rubio Hernández. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. San Lázaro y L, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.