Utilización de aminoglicósidos en un hospital pediátrico

Inés Ruiz A.¹; Marcela Pezzani V.¹; Avelina Miranda O.²

Utilization of aminoglycoside antibiotics in a pediatric hospital

Drug utilization review (DUR) methods and the degree of compliance to local standards for antibiotic therapy were used to assess adequacy of indications for treatment with aminoglycoside antimicrobials in infants and children from a metropolitan pediatric hospital at Santiago, Chile. One hundred patients who had been thus treated (amikacin 92 cases, gentamicin 8 patients) from June throughout August 1990 were included in the study. In 84.0% of cases therapy had rational basis, including all three treatments which were grounded on microbiological findings. These criteria should be eventually applied to evaluate appropriate use of other antimicrobial therapies.

(Key words: Aminoglycosides, antibiotics, therapy, uses, therapeutics committee, infants and children.)

Los aminoglicósidos son antibióticos ampliamente utilizados en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes gram negativos en pacientes pediátricos. Estos antibióticos presentan estrecho margen terapéutico, alta variabilidad interindividual de las características farmacocinéticas y gran incidencia de reacciones adversas (nefrotoxicidad y ototoxicidad), especialmente en pacientes de edades extremas y en quienes existe una falla renal previa¹⁻⁴.

Este estudio fue diseñado con el propósito de revisar la utilización de los aminoglicósidos más empleados en nuestro medio (amikacina, gentamicina), en pacientes pediátricos, aplicando el método de los estudios de revisión de la utilización (DUR)⁵, que permiten establecer cómo y en quiénes se utilizan los medicamentos, centrándose específicamente en el paciente, su objetivo principal es la prescripción racional de los

fármacos, con la consiguiente mejoría de la calidad de la terapia, lo que implica a su vez disminución de los costos⁶⁻⁸.

Pacientes y Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Pediatría del Hospital Roberto del Río, perteneciente al Servicio de Salud Metropolitano Norte del Sistema Nacional de Servicios de Salud, que consta de 360 camas pediátricas, durante los meses de junio a agosto de 1990. Se eligió este servicio por ser el más representativo del consumo de aminoglicósidos en ese establecimiento hospitalario.

Diariamente, utilizando un sistema de alarma, se identificaron las recetas de los pacientes que recibían tratamientos con amikacina y gentamicina. Una vez identificado el paciente se realizó un seguimiento prospectivo de cada una de las terapias, obteniendo los parámetros para cada evaluación de las respectivas historias clínicas. La información obtenida se registró en fichas especialmente diseñadas para el estudio.

Cada una de las indicaciones del aminoglicósido se evaluó de acuerdo a su concordancia con las normas terapéuticas del hospital, considerando las causas de la indicación, información disponible sobre el paciente (edad, peso, sexo, diagnóstico, función renal), las características de la administración del antibiótico (vía, dosificación, intervalo y duración de la terapia), los parámetros de eficacia, las causas de la suspensión o cambio de la terapia, las asociaciones de antimicrobianos, las complicaciones y la efectividad de ella.

1. Químico-Farmacéutico. Asignatura de Farmacia Clínica. Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

2. Químico-Farmacéutico. Servicio de Farmacia, Hospital Roberto del Río (SSNM).

Para este estudio los pacientes fueron estratificados de acuerdo al rango de la edad en neonatos, entre 0 y 29 días; lactantes, entre uno y 24 meses; preescolares, entre dos y cinco años; escolares mayores de 5 y menores de 12 años; adolescentes, entre 12 y 15 años.

En lo que respecta a los fundamentos de su elección, las terapias fueron clasificadas en empíricas y no empíricas. Dentro de las primeras se agruparon aquellas en que se comenzó a utilizar aminoglicósidos en base a signos y síntomas de infección, desconociéndose el resultado del cultivo correspondiente. Los casos en que se había identificado el germen causante de la infección o se conocía el resultado del antibiograma, antes de comenzar los tratamientos antibióticos, se consideraron terapias no empíricas. Los tratamientos profilácticos no fueron evaluados.

Las terapias empíricas se consideraron clínicamente justificadas de acuerdo a las normas terapéuticas internas del hospital, en los recién nacidos con infección grave; en niños con síndrome febril y neutropenia; en pacientes con síndrome diarreico agudo o con bronconeumonías, ambos nosocomiales. Estas terapias se evaluaron de acuerdo a la confirmación del diagnóstico por exámenes y procedimientos de diagnóstico (hemograma, proteína C reactiva, cultivo y, cuando correspondió, radiografía de tórax). Una vez evaluadas las razones de la indicación de la terapia se consideraron los siguientes indicadores de adecuación en el uso: ajuste posológico para cada paciente, la duración del tratamiento y los controles realizados al final de la terapia.

Se estimó que la duración de la terapia era adecuada cuando se extendió entre 7 y 10 días. Asimismo se estimó inadecuada si se mantuvo a pesar de haberse comprobado, posteriormente, resistencia al antibiótico elegido o aislado un germen para el cual existía otro medicamento de primera elección o siendo los síntomas, en opinión del médico, más sugerentes de infección viral. Se consideró que existió control apropiado, al término de la terapia, cuando se efectuaron a lo menos dos de las siguientes determinaciones: temperatura, hemograma, cultivos del foco de la infección, radiografía de tórax y proteína C reactiva cuando correspondía.

Las terapias estudiadas se estandarizaron en diferentes categorías de justificación buena o escasa, de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios previamente establecidos: Se consideró que la terapia estaba bien justificada y se la calificó en grado I, cuando había fundamentos clínicos o bacteriológicos o ambos, la dosificación se realizó de acuerdo a las características del paciente, el tratamiento tuvo una duración adecuada y se realizaron controles al finalizarlo; bien justificada en grado II, cuando la duración del tratamiento fue menor a 7 días o superior a 10 días, pero estaba debidamente fundamentada en las normas terapéuticas, o se suspendió porque existía otro de primera elección, o se confirmó la etiología viral. Se consideró terapia con buena justificación en grado III, cuando se suspendió el tratamiento por no haberse confirmado el diagnóstico inicial o se determinó su ineffectividad. La terapia de justificación escasa, por su parte, fue calificada como grado I cuando se inició sin tomar en cuenta criterios clínicos, bacteriológicos o ambos; grado II cuando no se encontró justificación

clínica bacteriológica para la duración inadecuada del tratamiento; grado III si se empleó un régimen inadecuado de dosificación.

Resultados

Durante el período del estudio se evaluaron 100 terapias con aminoglicósidos (amikacina y gentamicina), que representaron 14,2% del total de las terapias con antibióticos en el servicio de pediatría del hospital. De éstas, 92,0% correspondieron a amikacina y el resto a gentamicina.

Del total de los casos evaluados, 75% se dieron en niños de sexo masculino; 38,0% en neonatos, 55,0% en lactantes, 5,0% en preescolares y 2,0% en niños entre 5 y 15 años de edad. Las unidades que indicaron mayor número de tratamientos fueron recién nacidos (37,0%) y lactantes (35,9%), mientras infecciosos y medicina registraron menor número de indicaciones con 3,9 y 2,9%, respectivamente. Noventa y siete de los 100 tratamientos con aminoglicósido (89 con amikacina) fueron calificados como empíricos. Los tres restantes, no empíricos, correspondieron todos a amikacina.

En los 100 pacientes incluidos en el estudio se registraron 104 diagnósticos principales, que correspondieron a bronconeumonía (n: 46), síndrome diarreico agudo (n: 22), enfermedad bronquial obstructiva crónica (EBOC) (n: 8), los demás correspondían a infecciones en pacientes inmunodeprimidos (n: 7), sepsis neonatal (n: 7), infecciones del tracto urinario y endocarditis bacteriana (n: 14).

En 84 casos las terapias con aminoglicósidos fueron calificadas en alguno de los grados de buena justificación, mientras los 16 restantes lo fueron en algún grado de justificación escasa. Por otra parte, 58,0% de las bien justificadas fueron clasificadas en el grado I y 88,0% de las escasamente justificadas lo fueron en su grado II, destacando que sólo 6 de las 16 terapias menos justificadas correspondían al grado III (tabla 1).

Al relacionar la terapia empleada con el nivel de información microbiológica disponible al hacer la elección inicial, los tres tratamientos no empíricos —como era de esperar— fueron evaluados en algún grado de buena justificación, mientras en los 97 tratamientos empíricos ésta se encontró en 81 casos (87,5%).

En 91,0% de los casos el aminoglicósido se empleó en asociación con uno o más antibió-

Tabla 1

Distribución de cien terapias con aminoglicósidos
en niños según sus grados de justificación

	Amikacina		Gentamicina		Total	
	n	%	n	%	n	%
Buena justificación						
Grado I	47	96,0	2	4,0	49	58,0
Grado II	30	97,0	1	3,0	31	37,0
Grado III	3	75,0	1	25,0	4	5,0
Total	80	95,2	4	4,8	84	100,0
Escasa justificación						
Grado I	—	—	1	100,0	1	6,0
Grado II	11	78,6	3	21,4	14	88,0
Grado III	1	100,0	—	—	1	6,0
Total	12	75,0	4	25,0	16	100,0

ticos de otro tipo, lo que ocurrió siempre que se usó gentamicina (tabla 2). Los antibióticos asociados fueron penicilinas en 78% de los casos, en 16% cefalosporinas y en 6% cotrimoxazol, cloramfenicol o metronidazol.

Comentario

A pesar de que los efectos nefrotóxicos y ototóxicos de los aminoglicósidos han sido ampliamente estudiados en adultos, para quienes se han desarrollado numerosas sugerencias que promueven su correcta utilización³, en los pacientes pediátricos la información disponible es escasa. Debido a que estos medicamentos son ampliamente utilizados para tratar infecciones nosocomiales, especialmente en recién nacidos y lactantes, el presente estudio representa una primera aproximación a la evaluación del uso de aminoglicósidos en hospitales pediátricos chilenos.

El análisis de decisiones terapéuticas utilizando criterios previamente establecidos proporcionó la información necesaria para asignar grados de justificación a los tratamientos así evaluados y determinar las distintas modalidades en el uso de estos agentes. En el futuro se podría

Tabla 2

Frecuencia de asociación de aminoglicósidos con
otros antibióticos en 100 casos de tratamientos
en niños

Terapia	Amikacina n	Gentamicina n	Total %
Monoterapia	9	0	9
Biasociada	65	8	73
Triasociada	16	0	16
>tres	2	0	2
Total	92	8	100

proyectar el empleo de tablas de decisiones para analizar la utilización de antimicrobianos en los diferentes servicios del hospital. Para esto sería necesario contar con el apoyo del Comité de Farmacia y Terapéutica en la revisión de la utilización y de esta manera minimizar los efectos adversos y optimizar los recursos económicos.

A pesar que 84% de las terapias evaluadas se consideró con algún grado de fundamento, la gran mayoría de ellas correspondió a terapias empíricas cuya justificación fue netamente

clínica, sin parámetros objetivos ni cuantificables. Una posible solución sería contar con un profesional experto en uso de antimicrobianos, que pudiese discutir las justificaciones clínicas y aplicar la tabla de decisiones.

En la mayor parte de los casos, la posología y frecuencia de administración suelen calcularse de acuerdo al peso total del paciente, con poca consideración a otros factores que pueden afectar la disponibilidad de los medicamentos, especialmente en los recién nacidos¹⁰. El ajuste ideal de dosis debería considerar la edad del paciente, la maduración de sus órganos de metabolización y excreción del medicamento, como también —lo que en nuestro medio no siempre es posible— sus concentraciones plasmáticas¹¹.

La principal causa para calificar de escasamente justificado un tratamiento fue la duración inadecuada del mismo, lo que frecuentemente se debió a fallas de coordinación del equipo de salud, en que, una vez que el médico indicó la suspensión de la terapia, esto se cumplió con atrasos de 24 y en algunos casos hasta 72 horas, no ocurriendo lo mismo con su iniciación, que era inmediata.

La medición de la efectividad clínica de los tratamientos con aminoglicósidos excedía las posibilidades del estudio, ya que en la mayoría de los casos éstos se asociaron a otros antimicrobianos, lo que no permitía evaluar realmente cuál fue su papel por separado, sin estudiar cada asociación con un método apropiado.

Las definiciones que hemos empleado en esta investigación podrían ser de utilidad para evaluar éstas y otras indicaciones en términos de justificación y efectividad con miras a reducir los riesgos y costes de los tratamientos.

Resumen

Con el propósito de analizar la racionalidad de la utilización de amikacina y gentamicina en un servicio de pediatría de un hospital metropolitano de niños, se analizaron 100 casos de tratamientos con estos aminoglicósidos, los que fueron realizados durante los meses de junio a agosto de 1991, mediante técnicas de revisión de la utilización (DUR) y definiciones del grado

de justificación de las terapias. Noventa y dos pacientes recibieron amikacina y ocho gentamicina. En 84,0% de las terapias había buena justificación para usar aminoglicósidos, incluyendo todos los casos en que éstos se prescribieron sobre la base de cultivos, con o sin antibiogramas, mientras en los 16% restantes ella era escasa o inexistente. Esta metodología podría ser aplicada al uso de otros antimicrobianos de manera de poder evaluar periódicamente la justificación de las correspondientes terapias.

(Palabras claves: Antibiótico, aminoglicósidos, usos terapéuticos, normas, comité de terapia, comité de farmacia.)

Referencias

1. Haslett T, Reynol LR: Aminoglycoside utilization. *Am J Hosp Pharm* 1988; 23: 872-880.
2. González Martín G, Bravo I, Vargas H, Arancibia A: Pharmacokinetics of gentamicin in children with nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24: 555-558.
3. Llumet D: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney International*. 1988; 33: 900-911.
4. Detorres Q y White RE: Effect of aminoglycoside use restriction on drug cost. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41: 1137-1139.
5. Sarmiento D, Ruiz I, Talhouk L, Pezzani M: Utilización de antimicrobianos de alto costo en el Hospital Roberto del Río durante el período 1981-1989. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. 1989.
6. Ice D and Bergman U: Studies of drug utilization in: BL Strom *Pharmacoepidemiology*, Nueva York: Editorial Churchill, 1989; 259-274.
7. Hernández P, Davidson E, Steven F, Baurens C and Chamberlain T: Drug use evaluation, part I: Concepts and methods for Evaluating the use of Drugs in organized health Care Environments. *The Consultant Pharmacist* 1991; 6: 643-648.
8. Feinberg L: Meeting the mandate for anality assurance through drug evaluation. *The Consultant Pharmacist*. 1991; 6: 611-618.
9. Aguila C, Emparanza E, Rizzardini M: Normas de atención pediátrica. Hospital Roberto del Río, tercera edición. Santiago: Editorial Mediterráneo, 1989.
10. Kearns G, Reed DM: Clinical pharmacokinetics in infants and children. A. Reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: (supl 1): 29-67.
11. Ases L: Elementos de referencia para la utilización correcta de medicamentos en neonatología. *Revista AEFH* 1982; 1: 233-241.