



**Departamento de Farmacología y Terapéutica**

**2<sup>as</sup> Jornadas de Novedades Farmacoterapéuticas  
3, 4, 5 y 6 de noviembre 2014**

**LIBRO DE RESÚMENES**

**Lunes 3 de noviembre - Salón 4**

**1. EXPERIENCIA DE USO DE IVABRADINA EN UNA UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDÍACA MULTIDISCIPLINARIA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO**

**Ramos C, Vedia S, Ormaechea G, Álvarez P. Tamosiunas G.**

*Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) y Departamento de Farmacología y Terapéutica*

**Antecedentes:** La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población general y constituye la principal causa de internación en mayores de 65 años. Si bien el tratamiento farmacológico que bloquea los sistemas neurohumorales es el que mayores beneficios ha logrado hasta el momento, la morbilidad de esta patología continúa siendo elevada y muchos pacientes persisten con frecuencia cardíaca (FC) por encima de lo deseable. La FC elevada se asocia a progresión de la IC. Por lo cual, una nueva estrategia terapéutica en IC más allá del bloqueo neurohumoral es lograr el control de la FC. La Ivabradina es un nuevo fármaco cronotrópico negativo aprobado para el tratamiento de la IC con FEVI disminuida en pacientes con ritmo sinusal que no logran controlar su FC.

**Objetivo:** Evaluar el control de FC, cambios en la clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA) y aspectos vinculados a la seguridad con el uso de ivabradina en pacientes estables con IC con FEVI disminuida (<40%) adicionada al tratamiento estándar de la misma, que son asistidos en la UMIC del Hospital de Clínicas

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de revisión de historias clínicas de pacientes recibiendo Ivabradina en la UMIC.

**Resultados:** 10 pacientes de la unidad recibían ivabradina. La FC basal en nuestra población fue 92,3 ciclos por minuto (cpm). Ivabradina redujo la FC significativamente en los 10 pacientes durante todo el tratamiento. En un seguimiento de 10,4 meses la FC se redujo 24,5 cpm, lo que corresponde a una reducción del 25,2% respecto a la FC basal. Esta reducción de la FC se produjo desde la primer consulta y se mantuvo durante toda la duración del tratamiento, sin diferencia entre los pacientes que recibían y los que no recibían tratamiento betabloqueante (BB). No se produjeron cambios significativos en la CFNYHA. Ningún paciente tuvo ingreso

hospitalario por IC durante el seguimiento. Se produjo bradicardia asintomática en un paciente, que no obligó a retirar la medicación. No se consignaron otros eventos adversos potencialmente atribuibles a Ivabradina. No se consignaron cambios significativos en los intervalos PR y QTc electrocardiográficos.

**Conclusión:** Con ivabradina se logró un descenso del 25% de la FC en los 10 pacientes de la cohorte de UMIC sin registrarse efectos secundarios. Es imprescindible realizar un seguimiento estrecho de los pacientes recibiendo medicamentos como ivabradina a fin de continuar evaluando su efectividad y seguridad.

**Palabras claves:** Ivabradina, insuficiencia cardíaca, frecuencia cardíaca.

## 2. READECUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS OBJETIVO PARA LA DIGOXINA

**Rosa Eiraldi, Natalia Guevara, Cecilia Maldonado, Prof. Marta Vázquez, Prof. Pietro Fagiolino**

*Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química. Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. Universidad de la República*

**Introducción:** La digoxina ha jugado un papel importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) y la fibrilación auricular (FA) por muchos años. En las últimas décadas, con un mayor conocimiento de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, los bloqueadores neurohumorales se mostraron eficaces en la reducción de la morbi-mortalidad y ganaron mayor prominencia, por lo que el uso de la digoxina ha sido cuestionado y desalentado. Las directrices internacionales recientes recomiendan su utilización en pacientes portadores de IC con FA que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECAs, ARAs, betabloqueantes, y antagonistas de la aldosterona, o que no pueden tolerar esta terapéutica, constituyendo una población de número muy restringido.

La digoxina tiene un estrecho margen terapéutico, y su uso debe ser cuidadosamente monitoreado a través de los niveles séricos. A pesar de variaciones inter e intra individuales, históricamente se consideraba que el nivel sérico óptimo debería estar comprendido entre 0,9 a 2,0 ng/mL. Estudios recientes han indicado que concentraciones entre 0,5 a 1,0 ng/mL serían las indicadas para el desarrollo del efecto modulador neurohumoral de la digoxina y que niveles más altos no aportarían ningún beneficio, antes bien incrementarían el riesgo cardiovascular.

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue analizar los niveles séricos de digoxina obtenidos en pacientes adultos del Hospital de Clínicas y correlacionarlos con el estado clínico informado en la solicitud de digoxina.

**Metodología:** Estudio retrospectivo de las concentraciones de digoxina determinadas en la Unidad de Monitoreo de Medicamentos durante los últimos 5 años. Se seleccionaron para su análisis sólo las concentraciones obtenidas a partir de muestras de predosis y en estado estacionario.

**Resultados:** El análisis incluyó las determinaciones de 79 pacientes (41 hombres y 38 mujeres). La edad media (rango) fue de 71 años (26-97). En la franja de concentraciones de 0,5-1,0 ng/mL, el 42% de las determinaciones correspondían a pacientes compensados clínicamente.

(descompensados y eventos adversos 27%). En la franja concentraciones de 1,0-1,5 ng/mL, el porcentaje de compensados disminuyó a 17%, aumentando a 54% la descompensación y toxicidad. En cuanto a la razón del tratamiento con digoxina informada en la solicitud, 34 pacientes presentaban insuficiencia cardíaca, 28 pacientes fibrilación auricular, 13 pacientes las dos patologías y en 4 no se informaba la razón de uso. Estas razones de indicación de uso difieren notoriamente de la pauta instalada en la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) del Hospital Universitario, que se adhiere a las recomendaciones internacionales.

**Conclusiones:** En nuestro país, caracterizado por una población añosa, este relevamiento pone de manifiesto la necesidad de establecer un ámbito de discusión a partir del cual se generen consensos que determinen los criterios de indicación de uso de la digoxina, contraindicaciones, posologías, y recomendaciones. En cuanto a la vigilancia de los niveles de concentraciones de digoxina en plasma, se debería definir la ventana terapéutica a los efectos de aportar eficacia y seguridad en los tratamientos instalados en la población uruguaya.

### 3. ESTUDIO SOBRE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN URUGUAY

**Dr. Héctor Telechea<sup>1</sup>, Dr. Pedro Grosso<sup>2</sup>.**

*<sup>1</sup> Profesor Adjunto del Departamento de Farmacología y Terapéutica – Facultad de Medicina – Universidad de la República. <sup>2</sup> Ayudante de Clase del Departamento de Farmacología y Terapéutica – Facultad de Medicina – Universidad de la República.*

**Introducción:** Las Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en evidencia, son recursos útiles para mejorar las prácticas de prescripción. Se ha demostrado beneficio con la toma de decisiones basadas en las GPC correctamente elaboradas, por lo que diversos grupos han desarrollado herramientas para evaluar la calidad metodológica de una GPC. El objetivo de este estudio es analizar la calidad de las GPC nacionales a través de la aplicación del instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II).

**Metodología:** Se realizó una búsqueda de documentos catalogados por los propios autores como Protocolo, Guía o Consenso de Tratamiento elaborados en Uruguay, que estuvieran disponibles gratuitamente en los sitios de Facultad de Medicina (FM), Ministerio de Salud Pública (MSP), Fondo Nacional de Recursos (FNR), Sindicato Médico del Uruguay (SMU) y Sociedades Científicas. Las 10 GPC seleccionadas fueron analizadas por 4 evaluadores utilizando el instrumento AGREE II. Se analizan 23 ítems categorizados en 6 dominios (1-Alcance y Objetivos, 2-Participación de los implicados, 3-Rigor en la Elaboración, 4-Claridad y Presentación, 5-Aplicabilidad, y 6-Independencia Editorial). Los ítems de cada dominio se suman para obtener un valor global por cada dominio, realizándose finalmente un promedio de los 4 evaluadores.

**Resultados:** Los elaboradores de las GPC analizadas fueron: 4 en conjunto FM y Sociedades Científicas, 3 por Sociedades Científicas, 2 por FM y 1 por MSP. De los resultados obtenidos del análisis se destaca el bajo puntaje global del dominio 3 (29.6%), el cual evalúa el rigor metodológico en la elaboración de la GPC. Los dominios 5 y 6, también presentaron un comportamiento similar, presentando un promedio global de 30.8% y 22.8% respectivamente. Los dominios 1 y 4 fueron los que se evaluaron como más positivos, obteniendo porcentajes más elevados (60% y

78.7% respectivamente). En la mayoría de los casos los evaluadores respondieron que sí recomendarían la GPC, con algunas modificaciones.

**Conclusiones:** Esta constituye la primer experiencia en nuestro medio de evaluar las características de las GPC de producción nacional. Se destaca como hecho positivo la fácil aplicación del instrumento AGREE II, que permite una evaluación sistematizada y objetiva de las GPC. La calidad de estas 10 GPC de producción nacional según el presente análisis es baja, recordando que no existen puntos de corte pre establecidos por este instrumento. De los 6 dominios evaluados, se destaca el bajo puntaje obtenido en el dominio de rigor en la elaboración, identificándose como uno de los principales problemas de las mismas. Esto concuerda con la realidad observada a nivel internacional, en donde el análisis sistemático de las GPC ha encontrado resultados similares al del presente estudio. Con este estudio se pretende identificar los principales problemas que se presentan en la compleja tarea de elaborar GPC, a los efectos de promover la lectura y elaboración sistematizada y crítica de las mismas.

#### **4. NUEVA ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS: DESARROLLO DE NITROALQUENOS ANÁLOGOS DEL $\alpha$ -TOCOFEROL. ESTUDIO DE SUS MECANISMOS DE ACCIÓN ANTI-INFLAMATORIA.**

**Jorge Rodríguez<sup>1, 2</sup>, Germán Galluisi<sup>2</sup>, Gerardo Ferrer-Sueta<sup>3</sup>, Horacio Botti<sup>2</sup>, Gloria V. Lopez<sup>1</sup>, Carlos Batthyány<sup>2, 4</sup>**

<sup>1</sup> Grupo de Química Medicinal, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química y Facultad de Ciencias, UDELAR; <sup>2</sup> Unidad de Bioquímica y Proteómica Analíticas, Institut Pasteur de Montevideo; <sup>3</sup> Laboratorio de Físicoquímica Biológica, Facultad de Ciencias, UDELAR; <sup>4</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UDELAR

La aterosclerosis es una enfermedad de distribución mundial y proporciones epidémicas en las sociedades desarrolladas y una de las principales causas de muerte. La aterogénesis comienza en sitios especiales del sistema vascular con la retención de partículas de LDL en la capa íntima de la pared de la arteria, el reclutamiento de células inflamatorias y la generación de un foco inflamatorio crónico que conduce a modificaciones de la LDL, formación de células espumosas, disfunción endotelial, proliferación celular y desarrollo de una placa de ateroma.

En nuestro trabajo desarrollamos una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis. Diseñamos y sintetizamos un compuesto híbrido análogo de la vitamina E (a-tocoferol) a la que le adicionamos un grupo funcional electrófilo nitroalqueno (1). El raciocinio de nuestra idea es que el compuesto híbrido tocoferol-nitroalqueno se incorpore selectivamente en las partículas de lipoproteínas durante el metabolismo normal de las mismas y debido a la presencia del cromanol del a-tocoferol. Una vez incorporado, las lipoproteínas distribuirán el compuesto por todo el organismo, incluyendo las lesiones ateroscleróticas, donde podrá ejercer las potentes propiedades anti-inflamatorias y anti-aterogénicas de los nitroalquenos.

Sintetizamos los compuestos y realizamos la caracterización fisicoquímica y biológica de los mismos. Los nitroalquenos análogos del tocoferol son electrófilos capaces de incorporarse a las lipoproteínas. Los compuestos estudiados presentan actividad anti-inflamatoria: inhiben la secreción de citoquinas pro-inflamatorias controladas por el factor NF $\kappa$ B en macrófagos

murinos, inducen la expresión de las enzimas de fase 2 dependientes del sistema Nrf2/Keap-1 (Hemo-oxigenasa 1, Glutamato Cistein ligasa, NQO1) tanto in vitro como in vivo e inhiben la secreción de interloquina 1- $\beta$  modulada por el inflammasoma NLRP3 sobre macrófagos THP-1.

Ref. 1: (aplicación de patente provisional N<sup>o</sup> 61/903, 068, EEUU; 2013; co-inventores C. Batthyany y G.V. López)

### **Lunes 3 de noviembre - Salón 1**

#### **5. Parametros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la gentamicina en recién nacidos de término sin enfermedad crítica**

Telechea Hector 1, Gesuele Juan Pablo 2, Grosso Pedro 3, Galarraga Florencia 3, Guzzo Florencia 2.

1 Profesor Adjunto Farmacología y terapéutica. Profesor adjunto de U.C.I.N. Facultad de Medicina. UdelaR

2 Asistente de Neonatología CHPR, Facultad de Medicina. UdelaR

3 Ayudante de Adjunto Farmacología y terapéutica. Facultad de Medicina. UdelaR

#### Introducción:

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas de acción rápida, con actividad bactericida concentración dependiente.

Objetivo: Determinar los parámetros FC de gentamicina en RN de término sin enfermedad crítica, hospitalizados en el servicio de Recién nacidos (RN) del CHPR.

#### Metodología

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo.

En el estudio se incluyeron 18 RN de término sin enfermedad crítica, que recibieron gentamicina y en los que se realizó dosificación de los niveles plasmáticos. En cada caso se calculó el valor del parámetro FC/FD,  $C_{max}/C_{IM}$  asumiendo un modelo de distribución monocompartimental: clearance de eliminación (Cl), vida media plasmática de eliminación ( $t_{1/2}$ ) y volumen de distribución (Vd).

Resultados: El pico presentó un valor medio de 7.6 mcg/ml. El valor máximo fue 10,0 mcg/mL y el mínimo de 4,2 mcg/ml, teniendo 16/17 valores dentro del rango terapéutico informado por el laboratorio (5-10 mcg/ml).

De los valores del valle ninguno se encontró por encima de 2 mcg/mL. En uno de los casos fue informado como indosificable. El valor medio fue 0.65 mcg/ml.

En cuanto al parámetro dual  $C_{max}/C_{IM}$  se destaca que 14/17 alcanzaron un valor  $> 6$ , 8/17  $> 8$ , y 2/17  $> 10$ .

En relación a los parámetros FC calculados, el Cl presentó un valor medio de 0.26 mL/hora (rango: 0.11-0.35 ml/h), el Vd. 0,55 L/Kg (rango: 0.4-0,95 l/kg) y la  $t_{1/2}$  6.8 hs (rango: 3.7-8.9 hs).

#### Conclusiones:

El comportamiento de la gentamicina en RN sin enfermedad crítica es predecible. Haciendo que la dosificación sistemática no sea necesaria.

## **6. 10 años de estudio de las infecciones por Staphylococcus aureus: parte del camino recorrido.**

Lorena Pardo, Virginia Machado, Inés Mota, Dianna Cuello, Bernardina Rivera, Carlos Batthyany, Verónica Seija, María Catalina Pérez, Felipe Schelotto, Gustavo Varela, Gabriela Algorta

Staphylococcus aureus es un germen Gram positivo, uno de los principales patógenos humanos, agente de diversas infecciones. Es un microorganismo capsulado, evasor eficaz de las respuestas defensivas a través de la producción de una variedad de productos extracelulares; muchos de los cuales no han sido caracterizados aún como factores de virulencia.

Es agente de patologías graves, incluso letales, y procesos menos severos como infecciones de piel y tejidos blandos, entre otras.

En Uruguay, a partir de 2001, ocurrió una progresiva diseminación de cepas de S. aureus resistente a meticilina (MRSA) de procedencia comunitaria (CA-MRSA).

Desde la emergencia de CA-MRSA más de 200 cepas se estudiaron en el Departamento de Bacteriología y Virología de la Facultad de Medicina en conjunto con distintos laboratorios clínicos en el contexto de diferentes proyectos. Las cepas fueron obtenidas tanto de infecciones invasivas, como de infecciones superficiales. Se incluyeron S. aureus provenientes de infecciones pediátricas como en adultos. La susceptibilidad a los antibióticos se determinó utilizando Vitek 2 según las guías de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) para oxacilina teicoplanina y vancomicina. Para el screening de hVISA se utilizó agar BHI-caseína con 3 y 4 mg/mL de vancomicina (VA), Macro E-test.

Desde el punto de los factores de virulencia se analizaron la presencia hemolisinas por métodos fenotípicos. Se tipificaron los polisacáridos capsulares mediante colony-inmunoblot. Se determinó la presencia de los genes para los polisacáridos 5 y 8 en las cepas no-tipificables.

Buscamos secuencias relacionadas con los genes cna y lukS-lukF mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La presencia de SCCmec y sus variantes se buscaron por PCR múltiplex y cuando correspondía se buscaron los genes erm y msr.

Desde el punto de vista molecular se analizaron los patrones de macro-restricción con Sma-I utilizando los criterios de Tenover para la interpretación de los resultados. De algunas cepas seleccionadas se estudiaron los secuenciotipos secuenciando los 7 genes housekeeping determinados.

Hasta la fecha, en nuestro país la resistencia a meticilina sigue estando asociada a la presencia del gen mecA.

La CIM<sub>90</sub> para oxacilina en los aislamientos CA-MRSA fue de 16 µg/m. La resistencia inducible a clindamicina varió según el periodo de estudio siendo al inicio del 26.6% en los CA-MRSA estudiados disminuyendo con el tiempo en el caso de los aislamientos infantiles, a pesar del aumento documentado en el consumo de clindamicina en el CHPR. La mayoría de los CA-MRSA portaban el SCCmec IV y se describen variaciones entre la prevalencia de los SCCmec típicamente hospitalarios según se trate de aislamientos provenientes de niños y adultos. La

resistencia a los macrólidos se vio asociada a la presencia de los genes *erm* con las variantes A y C.

No encontramos aislamientos sospechosos de resistencia en el screening para hVISA y la CIM90 para Vancomicina y Teicoplanina fue de 1,5 mg/mL.

La proporción MRSA/MSSA disminuyó a lo largo del período analizado en infecciones invasivas en niños.

De los procesos invasivos, las infecciones osteoarticulares fueron las más frecuentes.

Desde el punto de vista de los atributos de virulencia, todas las cepas fueron productoras de  $\alpha$ -toxina, el 96% y 100% presentaron los genes para *lukS-F* y *cna*, respectivamente al inicio de la epidemia. 85% de las cepas estudiadas expresaron el polisacárido 8 (CP8) y fueron descritos 6 pulsotipos diferentes.

Entre estas el grupo predominante mostró el pulsotipo al que denominamos A (y que coincide con el descrito en Estados Unidos como USA1100).

De los aislamientos seleccionados a los que se les realizó Multilocus sequence typing la mayoría correspondieron al ST 30 y en cepas HA-MRSA se detectó una nueva variante nombrada 2770.

En los estudios realizados hasta ahora no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre las características genéticas de las cepas y la evolución en los procesos invasivos.

Para entender un poco más como se relaciona *S. aureus* con el huésped se inició el estudio del perfil de exo-proteínas que secreta este microorganismo en condiciones similares a la de un absceso y enfrentado a concentraciones sub-inhedoras de un antibiótico inhibidor de la síntesis proteica.

## 7. Caracterización de una enzima *aac(6')Ib*-triple mutante

García-Fulgueiras V.1, Ghiglione B.2, Cordeiro N.1, Power P.2, Gutkind G.2, Vignoli R.1

1Depto. de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Uruguay; 2Laboratorio de Resistencia Bacteriana, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Argentina

**Introducción** La variante alélica *aac(6')Ib-cr* de distribución mundial, presenta una actividad de acetilación sobre amikacina, kanamicina y tobramicina, y también la capacidad de acetilar ciprofloxacina y norfloxacina. Esta nueva variante presenta mutaciones en los codones 102 (Trp102Arg) y 179 (Asp179Tyr) en relación a *aac(6')Ib*. Existe otra variante, *aac(6')Ib-7*, con un cambio en la posición 117 (Leu117Ser) que provoca una enzima con pérdida de la resistencia a amikacina y adquisición de resistencia a gentamicina. Esta variante puede presentar problemas diagnósticos en su detección debido a la pérdida de resistencia a amikacina

**Objetivo** Determinar las características de actividad de una enzima *aac(6')Ib-cr* con la mutación de la variante *Ib-7*, frente a aminoglucósidos y ciprofloxacina (enzima triple mutante).

**Materiales y Métodos** Se llevaron a cabo ensayos de mutagénesis dirigida en el gen *aac(6')Ib-cr* para introducir la mutación Leu117Ser y confirmación mediante secuenciación. Se realizó clonación de este gen y de los genes *aac(6')Ib*, *aac(6')Ib-7* y *aac(6')Ib-cr* en el vector de expresión pUC18. Con cada construcción se transformaron células competentes de *E. coli* Top10 (estrategia de alfa-complementación) y antibióticos de selección, kanamicina y ampicilina e IPTG y x-gal. Las colonias blancas obtenidas fueron confirmadas en cada caso, como portadoras de la

construcción de interés y se realizó concentración inhibitoria mínima (CIM) para amikacina (AK), kanamicina (KN), gentamicina (GN) y ciprofloxacina (CIP).

**Resultados** Se obtuvieron colonias transformadas con los plásmidos de interés para cada una de las 4 construcciones. Se confirmaron todos los resultados mediante secuenciación. Los valores de CIM para aac(6')Ib, aac(6')Ib-7, aac(6')Ib-cr y aac(6')Ib-triple mutante fueron respectivamente: AK = 8ug/ml, 2ug/ml, 2ug/ml, 4ug/ml; KN = 32ug/ml, 32ug/ml, 8ug/ml, 6ug/ml; GN = 1ug/ml, 8ug/ml, 0.5ug/ml, 2ug/ml; CIP = 0.002ug/ml; 0.002ug/ml, 0.008ug/ml, 0.008ug/ml.

**Conclusiones** La enzima aac(6')Ib-triple mutante resulto ser más eficiente que aac(6')Ib-7 y aac(6')Ib-cr. La variante aquí generada, mantiene la sensibilidad disminuida a amikacina (como Ib), a gentamicina (como Ib-7) y a ciprofloxacina (como cr).

Dentro de las perspectivas, planteamos la posibilidad de evaluar la presencia de esta enzima en aislamientos clínicos.

## **Martes 4 de noviembre - Salón principal**

### **8. USO DE LOS CRITERIOS STOPP/START PARA REALIZAR FARMACOVIGILANCIA ACTIVA EN ADULTOS MAYORES**

**Guevara N, Maldonado C, Prof. Marta Vázquez, Prof. Pietro Fagiolino**

*Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química. Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. Universidad de la República*

**Introducción:** La prescripción inapropiada es común en los adultos mayores y contribuye a un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas. Varias herramientas han sido desarrolladas para detectar potenciales prescripciones inapropiadas pero los criterios STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) y START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) han resultado ser mejores para identificar medicamentos que llevan a resultados negativos en la población añosa. El propósito de este trabajo fue utilizar estos criterios para estudiar la prevalencia de Fármacos Potencialmente Inapropiadas (FPI) y de Potenciales Omisiones de Prescripción (POP) en pacientes uruguayos añosos hospitalizados.

**Métodos:** Un estudio transversal fue realizado en 9 servicios diferentes del Hospital de Clínicas. Se diseñó una hoja de recolección de datos que incluía: edad, razón de hospitalización, antecedentes personales, medicación y resultados de laboratorio relevantes. La información fue recabada de la historia clínica del paciente. Los fármacos prescritos fueron analizados utilizando los criterios STOPP/START.

**Resultados:** De los 181 pacientes internados durante el estudio, 78 (43%) eran mayores de 65 años. La edad media (rango) de los pacientes fue de 74 (65-91) años, 62 % eran hombres. Todos los pacientes estaban polimedicados y el número total de prescripciones fue de 862 con una media de 11 (rango 4-21) fármacos por paciente. 35 % de los pacientes recibieron más de 12 fármacos durante el estudio. Los Fármacos Potencialmente Inapropiados identificados por criterios STOPP representaron un 21.2% del total de prescripciones (862) y se encontraron en 68 (87%) pacientes. Mientras que 49 (5.7%) Potenciales Omisiones de Prescripción identificadas por criterios START se encontraron en 33(42%) pacientes.



**Conclusiones:** La utilización de los criterios STOPP-START podría ser una herramienta útil para mejorar la prescripción en los pacientes añosos y de esta manera contribuir al uso racional de medicamentos en este grupo etario.

## 9. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE DABIGATRÁN EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

**Basso M, Imbriago Y, Teixeira V, Oroño M, Ramirez M, Varela S.Sarries E.**

*Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Farmacia de Sanidad Policial, Hospital Policial, Montevideo – Uruguay. [farmacovigilancia@sanidadpolicial.gub.uy](mailto:farmacovigilancia@sanidadpolicial.gub.uy)*

**Introducción:** La incorporación al Vademécum Institucional de un nuevo anticoagulante oral, el DABIGATRÁN, y la imposibilidad de su monitoreo rutinario, hace necesaria una evaluación en profundidad del uso y los patrones de prescripción del medicamento.

El objetivo principal del trabajo es definir el perfil de prescripción del DABIGATRÁN en la Institución. Los objetivos secundarios son evaluar la adecuación de la utilización del medicamento con fichas técnicas nacionales e internacionales y determinar la frecuencia de aparición de reacciones adversas (RAMs).

**Metodología:** Estudio de utilización de tipo prescripción-indicación, observacional, descriptivo, retrospectivo en el período enero 2013- mayo de 2014, en un Hospital de tercer nivel de Montevideo. Se obtuvieron datos de las Historias Clínicas (HC) y del programa de Farmacia, de los pacientes que utilizaron DABIGATRÁN. Las principales variables evaluadas fueron: edad, sexo, antecedentes personales, medicamentos concomitantes, paraclínica, indicación, antecedentes con otros anticoagulantes, RAMs. Se evaluó adecuación de la utilización con fichas técnicas nacionales e internacionales, para lo que se tomó en cuenta: indicaciones terapéuticas, posología y forma de administración, contraindicaciones y advertencias.

**Resultados y Discusión:** Se relevaron 37 HC de individuos de entre 42 y 84 años, siendo más de la mitad del sexo femenino. Un 45% de las prescripciones de DABIGATRÁN procedieron de Cardiología, mientras que ocho de ellas provinieron de especialidades no autorizadas por la institución. La Fibrilación Auricular fue la principal indicación, en un 68% de los individuos. En el 35% de los casos la elección de DABIGATRÁN fue por fracaso terapéutico con otros anticoagulantes. Se desconocía la funcionalidad renal del paciente previo al inicio del tratamiento en el 46% de las prescripciones. Seis de los individuos experimentó algún tipo de RAM. Se diseñó un formulario de prescripción del DABIGATRÁN y se protocoliza su utilización.

**Conclusión:** No se encontró evidencia de la aplicación de una sistemática de análisis de los casos previo a la prescripción, ni de adecuación a guías internacionales. La funcionalidad renal no fue determinada en casi la mitad de los casos, siendo esta una especial recomendación en el uso del medicamento. Se evidencia aparición de RAM en 16% de los casos.

## **Miércoles 5 noviembre - Salón 1**

### **10. CONSUMO DE PLANTAS MEDICINALES EN POBLACIÓN PSIQUIÁTRICA Y POSIBLES INTERACCIONES CON LA MEDICACIÓN MÁS FRECUENTEMENTE PRESCRITA**

**Capurro G, Díaz G, Lorier M, Larralde F, Olmos I, Mato M, Prof. Marta Vázquez, Prof. Pietro Fagiolino**

*Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química. Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. Universidad de la República. Departamento de Farmacia del Hospital Vilardebó, ASSE.*

**Introducción:** El consumo de plantas medicinales se ha incrementado drásticamente en la mayor parte del mundo. A pesar de que las mismas suelen presentar un margen terapéutico amplio, no están exentas de producir efectos adversos e interacciones al consumirlas concomitantemente con medicamentos convencionales.

**Objetivo:** Estudiar el consumo de plantas medicinales en una población psiquiátrica y prever posibles interacciones con los fármacos más prescritos en dicha población.

**Metodología:** Entrevistas a pacientes ambulatorios que retiraban medicación en la Farmacia del Hospital Vilardebó. Estudio de posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los doce fármacos más utilizados por los pacientes (Quetiapina, Litio, Flunitrazepam, Sertralina, Clonazepam, Levomepromazina, Haloperidol, Ácido Valproico, Olanzapina, Fluoxetina, Risperidona y Clozapina) y las plantas más consumidas por los mismos.

**Resultados:** Se realizaron 215 entrevistas. El 66% de los entrevistados consumían plantas medicinales. Se encontraron potenciales interacciones entre Ginkgo Biloba, Hipérico, Cedrón, Carqueja, Tilo y Marcela con once, de los doce fármacos investigados.

**Conclusión:** Se detecta un alto consumo de plantas medicinales entre estos pacientes, potenciando la prevalencia de interacciones con los fármacos estudiados.

**Palabras clave:** plantas medicinales, población psiquiátrica, interacciones planta medicinal-fármaco.

### **11. UTILIZACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL POLICIAL**

**Teixeira V.\*, Imbriago Y.\*, Varela S., Ramirez M., Sarries E.**

*Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Farmacia / Dirección Nacional de Sanidad Policial \*e-mail: [farmacovigilancia@sanidadpolicial.gub.uy](mailto:farmacovigilancia@sanidadpolicial.gub.uy)*

**Introducción:** La depresión es un problema mundial. Las tasas de discapacidad asociadas a la depresión son mayores que las producidas por otras enfermedades crónicas (hipertensión y diabetes). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS): la depresión afecta a 350 millones de personas (2012). Un millón de personas depresivas mueren cada año en el mundo por causa del suicidio. Uruguay es uno de los países con indicadores más altos (más de 13 casos de suicidio en cien mil habitantes). El consumo de antidepresivos (AD) ha aumentado en diferentes países.

En el Uruguay no existe información suficiente reportada al respecto. Es por tanto, de gran interés la realización de un estudio de consumo de AD en el centro asistencial Hospital Policial “Inspector General Uruguay Genta”, de Tercer Nivel de Atención.

**Objetivo:** determinar el consumo de AD en el periodo de enero 2010-diciembre 2013.

**Materiales y método:** Se realizó un estudio observacional y retrospectivo del consumo de AD. Para obtener datos de consumo de AD no afectados por precios, presentaciones y tamaño de la población, se utilizó el método recomendado por la OMS de Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 habitantes por día (DDD/1000hab/día) y se clasificaron los medicamentos según criterio internacional OMS-ATC (Anatomical-Therapeutic-Chemical-Classification-System). Los datos de consumos de AD se obtuvieron de la base de datos de la Farmacia de Sanidad Policial, fueron convertidos en DDD/1000hab/día empleando las DDD para cada clasificación ATC estudiada. El estudio incluyó los consumos de AD de pacientes ambulatorios en el período enero 2010-diciembre 2013. Se incluyeron AD presentes en el Hospital Policial: Sertralina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Citalopram, Escitalopram, Paroxetina, Amitriptilina, Imipramina, Duloxetina y Venlafaxina. Fueron excluidos los AD Bupropión y Dapoxetina por no ser utilizados en el tratamiento de trastornos depresivos.

**Resultados:** El valor total de DDD/1000hab/día presentó un aumento del 7% en el 2013 respecto al 2010. Los AD más consumidos en el período estudiado fueron la Sertralina y Fluoxetina (más de un 65% y un 20% respectivamente). Sin embargo, se observó una leve tendencia a la disminución del consumo de estos y un marcado aumento en el consumo de Venlafaxina y Escitalopram. La mayoría de las prescripciones de los AD corresponden al Servicio de Psiquiatría, excepto Amitriptilina con procedencia del Servicio de Neurología. En el mismo período las DDD/1000hab/día para la población pediátrica disminuyó un 53%.

**Discusión:** Para el periodo estudiado se aprecia aumento en las DDD/1000hab/día en todos los Servicios de atención en el hospital, excepto en los Servicios de Psiquiatría Infantil, Neuropediatria y Pediatría. Esto es coherente con la actual tendencia internacional al tratamiento no farmacológico de los episodios depresivos en niños y adolescentes. Sertralina y Fluoxetina son los AD de mayor consumo en la población estudiada, lo que concuerda con lo reportado para otros países de América y Europa en la última década. El aumento en el consumo de AD como Venlafaxina y Escitalopram concuerda con la reciente bibliografía científica de mayor efectividad de estos AD. El presente estudio cuenta con algunas limitaciones: 1) el consumo de AD es indirecto (los datos se obtuvieron como dispensaciones de AD a pacientes ambulatorios), por tanto no son datos de consumo real; 2) el período evaluado es corto y se trata de un estudio mono-céntrico, por lo que los datos podrían no contar con significancia estadística; 3) las DDDs podrían no ser representativas de las dosis efectivamente empleadas en poblaciones especiales, como pacientes pediátricos o geriátricos.

**Conclusión:** fue determinado el consumo de AD para el periodo enero 2010-diciembre 2013. El principal aporte de este estudio es el de un diagnóstico inicial de situación sobre el consumo de AD en la población ambulatoria del Hospital Policial y se pretende continuar con el trabajo con el fin de colaborar con el uso racional de medicamentos.

## 12. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LAS INTOXICACIONES POR BENZODIACEPINAS RECIBIDAS EN EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO URUGUAYO EN EL PERÍODO 2010-2011

**Viviana Domínguez, María Noel Tortorella, Noelia Speranza, Carolina Amigo, Amalia Laborde, Alejandro Goyret, Gustavo Tamosiunas**

**Introducción:** Desde los años 60 la utilización de benzodicepinas (BZD) ha experimentado un constante incremento. La alta exposición de este grupo farmacológico se ve reflejada entre otros aspectos, en la frecuencia de las intoxicaciones por BZD, que representan entre 27% y 40% de las intoxicaciones por medicamentos en series internacionales.

**Objetivo:** Describir el perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodicepinas en nuestro país.

**Metodología:** Se analizaron todas las consultas de intoxicaciones que implicaron BZD registradas en la base de datos del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) entre el 2010 y 2011.

**Resultados:** El total de los agentes tóxicos involucrados en las consultas por intoxicaciones fue de 31228, de los cuales 18530 correspondieron a medicamentos. Las BZD representaron el 22,80% (7123) de los agentes tóxicos y 38,40% (6769) de los medicamentos. Se registraron 21452 consultas de presunta intoxicación en las cuales se vinculó a las BZD como agente tóxico implicado en 6186 (28,80%). Se observó un predominio de intoxicaciones por BZD en adultos (4578, 74,10%) y en el sexo femenino (4600; 74,30%). La ingesta intencional de BZD fue la circunstancia de intoxicación más frecuente (89,54%). Clonazepam, diazepam y alprazolam fueron las BZD más frecuentemente implicadas. La totalidad de los casos severos (68, 1,09%) correspondieron a intoxicaciones mixtas, de los cuales 5 fueron fatales.

**Conclusiones:** La casuística nacional de intoxicaciones por BZD no difiere de las reportadas en series internacionales y sigue evidenciando el protagonismo de las BZD en las intoxicaciones medicamentosas agudas. Los datos muestran un alto número de intoxicaciones por este grupo terapéutico que involucra un alto porcentaje de población pediátrica y un bajo número de casos severos, lo que debe hacer centrar el problema desde el consumo y el tipo de uso como factores determinantes de la alta exposición a estos psicofármacos en nuestra población.

### **13. EXPERIENCIA DE TRABAJO INTERDISCIPLINARIO EN HOSPITAL PSIQUIÁTRICO: “INTEGRANDO EL CONOCIMIENTO A LA PRÁCTICA CLÍNICA”**

**Q.F. I. Olmos, Q.F. M. Mato, Dr. M. Toledo**

**Introducción:** El Hospital Vilardebó (HV) es el único hospital psiquiátrico de nuestro país, dependiente de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) e integrado a la red asistencial como centro de referencia nacional para el tercer nivel de atención en el ámbito de la salud mental. Cuenta con 320 camas distribuidas entre sectores de hombres y mujeres, la mitad de los pacientes son judiciales (incluye 2 salas de seguridad de hombres y una de mujeres). El Servicio de Emergencia del Hospital posee 20 camas. El mismo tiene a su vez 1.500 consultas externas al mes. El Servicio de Policlínica atiende unas 3.000 consultas mensuales. La dispensación ambulatoria de medicamentos comprende mensualmente 2.500 pacientes, concentrando la misma el 75% del gasto del Departamento de Farmacia. En el marco de mejora de la calidad y eficiencia de los servicios de salud, el Uso Racional de los Medicamentos (URM) es un elemento esencial. Usar racionalmente los medicamentos, significa que los fármacos utilizados deben ser apropiados a las necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo de tiempo adecuado y al mínimo costo posible i

Un trabajo realizado en el HV por Aramendi y col ii han encontrado diversos Problemas RElacionados con Medicamentos (PRM) Según la OMS, “muchos problemas terapéuticos y

toxicológicos a nivel hospitalario reflejan la carencia de servicios de farmacología clínica” iii La Farmacología Clínica a nivel hospitalario, es un ámbito de carácter híbrido entre la clínica y la metodología científica con incidencia en la actividad clínica diaria. A su vez, el trabajo interdisciplinario e interinstitucional es una necesidad contemporánea para optimizar recursos y obtener múltiples perspectivas sobre el uso de los medicamentos.

**Desarrollo de la Unidad de Farmacología Clínica:** A fines de 2012 se crea una Unidad de Farmacología Clínica (UFC) dependiente de la Dirección del HV. Su objetivo fundamental es fomentar el URM a través de tres ejes directrices: Docencia, Investigación y Evaluación de los medicamentos.

**Docencia:** Durante el presente año se han desarrollado diferentes actividades sobre el uso de medicamentos, incluyendo la participación de enfermería, psicología, medicina y psiquiatría así como invitados de otras instituciones.

- a) Mesa redonda sobre eficacia, seguridad y uso clínico de clozapina
- b) Mesa redonda sobre eficacia, seguridad y uso clínico de litio
- c) Jornada sobre seguridad antipsicótica, vinculada a los trastornos movimiento.
- d) Jornada sobre prescripción antipsicóticos en el HV
- e) Jornada sobre datos de consumo de hierbas medicinales en policlínica HV

**Investigación:** Hasta la fecha se han realizado Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM), para evaluar el consumo y la prescripción.

- a) Estudio de Consumo de Benzodiazepinas en Policlínica Psiquiátrica de HV
- b) Prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario, HV
- c) Consumo de Benzodiazepinas en Uruguay período 2010 - 2012 – Observatorio de Medicamentos Dpto. Farmacología y Terapéutica, Udelar
- d) Cumplimiento Terapéutico en Trastorno Bipolar, en curso

**Evaluación:** Se implementó el Comité de Farmacia y Terapéutica, cuyo objetivo es evaluar la oferta de medicamentos en función de criterios científicos e impulsar la creación de guías clínicas. Cumpliendo con las normativas vigentes de ASSE

- a) Actualmente se está trabajando en una guía clínica para el uso de clozapina
- b) Se dispuso por parte de la dirección solicitar autorización para la prescripción de más de 2 Antipsicóticos y/o Benzodiazepinas

**Perspectivas:** Para los próximos meses está pensado trabajar en:

- Monitoreo en la prescripción de más de 2 benzodiazepinas y/o antipsicóticos,
- Estudio de Utilización de Antipsicóticos Depósito
- Estudio de Utilización de Antidepresivos.
- Seguridad de antipsicóticos
- Consumo de psicofármacos en salas de seguridad.

i Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS — Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales.

ii Aramendi y col. “Problemas relacionados con medicamentos en pacientes hospitalizados en el Hospital Vilardebó”, Rev Psiquiatr Urug 2011;75(2):123-133.

iii Baños Díez J.E. y Farré M. Principios Farmacología Clínica. Ed. Masson S.A 2002.

iv Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. Principios de epidemiología del medicamento. Disponible en: [www.icf.uab.es/pem/l libre.htm](http://www.icf.uab.es/pem/l libre.htm).

#### **14. BENZODIACEPINAS Y FRACTURA DE CADERA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES<sup>1</sup>**

**Álvaro Danza<sup>\*</sup>, Marcos Rodríguez<sup>\*\*</sup>, Diego Agorio<sup>\*\*\*</sup>, Alfonso Caleri<sup>\*\*\*</sup>.**

\* *Médico. Prof. Adj. de Clínica Médica “2”. ASSE – Facultad de Medicina – Universidad de la República. Especialista en Medicina Interna y en Farmacología y Terapéutica. Departamento de Medicina de MUCAM.*

\*\* *Médico. Residente de Traumatología y Ortopedia INOT (ASSE – FMED). Asistente de Traumatología de MUCAM.*

\*\*\* *Practicantes del Departamento de Medicina de MUCAM.*

## **15. ESTUDIO MULTICÉNTRICO ACERCA DE LA PRESCRIPCIÓN Y LA DISPOSICIÓN A LA DESHABITUACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS, EN ADULTOS USUARIOS DEL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN DEL SUBSISTEMA PÚBLICO Y PRIVADO DE PAYSANDÚ**

**Antúnez M\*\*, Antúnez de Oliveira L\*\*\*, Castro, G\*\*, Durante R\*, Guillemín N\*, Heinzen J\*, Santos JP\*, Strozzí D\*\*\*, Domenech D\*\*\*\***

\* *Doctores en Medicina. Residentes de Medicina Familiar y Comunitaria. UDA No 74. Paysandú.* \*\* *Tutores de residentes de Medicina Familiar y Comunitaria. UDA No 74. Paysandú.* \*\*\* *Asistentes (t) del Dpto. de Medicina Familiar y Comunitaria. UDA No 74. Paysandú.* \*\*\*\* *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Docente responsable de la Unidad Docente Asistencial No 74. Paysandú. Prof. Ag. (t) del Dpto. de Medicina Familiar y Comunitaria. FM – UDELAR. Contacto: dianadomenech@hotmail.com.uy*

*Dpto. de Medicina Familiar y Comunitaria. FM – UDELAR. Contacto: dianadomenech@hotmail.com.uy*

Las benzodiazepinas (BZD) son uno de los grupos farmacológicos más prescritos en el primer nivel de atención. Los motivos más frecuentes para dicha prescripción son la ansiedad y el insomnio (1) La bibliografía consultada concluye que los principales consumidores son adultos, con una mayor incidencia en el sexo femenino. Asimismo, se constata falta de control en la prescripción y seguimiento de las mismas, siendo los principales prescriptores, los médicos del primer nivel de atención. Preocupa, además de los aspectos descritos, el consumo crónico de BZD, que se hace evidente principalmente en el grupo de adultos mayores, quienes se encuentran más propensos a sufrir los efectos adversos de este grupo farmacológico (2)(3)

**Objetivo:** conocer las características de la prescripción y la disposición a la deshabitación de benzodiazepinas de las policlínicas pertenecientes a la Unidad Docente Asistencial (UDA) No 74 de Medicina Familiar y Comunitaria (MFyC) de la ciudad de Paysandú.

**Metodología:** estudio multicéntrico, descriptivo, de corte transversal, cuya población objetivo fueron los adultos mayores de 20 años que consultaron en las policlínicas citadas, durante el período octubre 2013 – marzo 2014. Instrumento: cuestionario no autoadministrado a aquellos usuarios que cumplieran los criterios de inclusión.

**Resultados:** la prevalencia de consumo de BZD en la población estudiada fue del 23%, predominando el consumo de las de vida media intermedia (el Alprazolam constituyó el 71% de este grupo). Respecto a la prescripción, el 19% y 14% refirió recibirla debido a trastornos del sueño y nerviosismo respectivamente, y el tiempo promedio de consumo fue de 7 años. Se constató una mayor indicación en el 2º nivel de atención (52,8%). Respecto a la deshabitación, el 54% de los encuestados no estaría dispuesto a dejar de consumir BZD al momento que

participó en el estudio, aumentando a un 67% y 68% cuando se trata del consumo de Diazepam y Alprazolam respectivamente.

### **Bibliografía**

- (1) García del Pozo J, De abajo Iglesias F, Carvajal García-Pando A, Montero Corominas D, Madurga Sanz M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002) Rev esp salud pública 2004; 78: 379-387.
- (2) Ferran Bejarano Romeroa, Josep Lluís Piñol Moresob, Núria Mora Gilabertc, Pere Claver Luquec, Núria Brull Lópezc y Josep Basora Gallisad. Elevado consumo de benzodiazepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. Aten Primaria. 2008; 40(12):617-21.
- (3) Vicens, C & Fiol, F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. Inf Ter Sist Nac Salud. 2008 [Citado agosto 2013]; 32: 52-57.

### **Miércoles 4 noviembre - Salón 4**

#### **16. IMPACTO DEL SEXO, DEL TABACO Y DE LA COMIDA EN LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.**

**Lorier M, Guevara N, Magallanes L, Ibarra M, Prof. Marta Vázquez, Prof. Pietro Fagiolino**

*Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química. Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. Universidad de la República.*

**Introducción:** Algunos factores tales como el sexo, el consumo de tabaco y el modo de administración (en ayunas o con comida), pueden modificar el tiempo de vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal, y así la absorción intestinal de los fármacos. Existe evidencia que sugiere que en la mujer la velocidad de tránsito gastrointestinal es menor respecto a los hombres, también la ingesta de comida provoca un enlentecimiento del vaciado gástrico, mientras que los resultados encontrados sobre los efectos de la nicotina indican que produciría una relajación del músculo liso gastrointestinal. Estas variaciones pueden derivar en importantes consecuencias en la respuesta clínica.

**Objetivo:** Evaluación del eventual impacto de las diferencias en la fisiología gastrointestinal asociadas al sexo, al consumo de tabaco y al modo de administración en la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos, mediante el análisis de parámetros farmacocinéticos

**Metodología:** Se realizaron dos estudios de bioequivalencia promedio en 16 voluntarios sanos, comparando dos formulaciones (Test y Referencia). Los fármacos evaluados fueron Ciclosporina como microemulsión en cápsulas blandas (en condiciones de ayuno) y Ketoprofeno tanto en comprimidos gastrorresistentes como en comprimidos de liberación prolongada (en ayuno y con comidas). Sus concentraciones se cuantificaron mediante inmunoensayo utilizando AXSYM (Abbot®) y cromatografía líquida de alta presión, respectivamente. Se compararon mediante test t-Student parámetros farmacocinéticos: Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) – Tiempo de máxima concentración (T<sub>máx</sub>) – Área bajo la curva de concentraciones (AUC) – Tiempo medio de residencia en sangre o plasma (TMR) – C<sub>máx</sub> /AUC.

**Resultados y discusión:** Para el estudio con Ciclosporina, se obtuvieron diferencias significativas en el T<sub>máx</sub> entre la formulación Test y la Referencia para el grupo de hombres y no así para el grupo de mujeres. Además, se observaron diferencias significativas en el AUC entre fumadores y no fumadores. Por otro lado, para el estudio con Ketoprofeno, se encontraron diferencias significativas en los TMR plasmáticos para el ensayo en ayunas, tanto entre mujeres y hombres como entre fumadores y no fumadores, para la formulación gastrorresistente. El cociente C<sub>máx</sub>/AUC, parámetro determinante de la velocidad de absorción, también resultó diferente entre los grupos estudiados para dicha formulación. Por último, los TMR plasmáticos obtenidos para la administración coprandial resultaron mayores respecto a los calculados para la administración en condiciones de ayuno en el caso de la formulación de liberación prolongada.

**Conclusiones:** El sexo, el consumo de tabaco y el modo de administración son factores determinantes en la velocidad de absorción de fármacos impactando en los efectos que producirían los mismos, tanto deseados como tóxicos. El análisis de estas variables permitiría elegir el patrón de liberación del fármaco y/o el modo de administración, de manera de adecuar el tratamiento a las características individuales del paciente. El consumo de tabaco, retrasa el efecto analgésico del Ketoprofeno y reduce la biodisponibilidad de Ciclosporina. Además, el inicio de acción de formulaciones gastrorresistentes se vería aún más retrasado cuando se administran en mujeres y/o fumadores y/o coprandialmente.

## 17. REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FENITOÍNA

**Alvariza S, Ibarra M, Maldonado C, González R, Laborde A, Uria M, Carozzi A, Azambuja C, Prof. Marta Vázquez, Prof. Pietro Fagiolino**

*Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química. Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas. Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. Universidad de la República. Genia - Laboratorio de Genética Molecular.*

**Introducción:** Las reacciones cutáneas son un efecto adverso relativamente común asociado a la administración de drogas anticonvulsivantes de anillo aromático como la fenitoína. La generación de metabolitos reactivos como arenóxidos y o-quinonas conduce al desarrollo de estas reacciones de hipersensibilidad al unirse covalentemente con macromoléculas para formar haptenos y desencadenar así la reacción inmunológica. Las enzimas involucradas en la desintoxicación de estas especies reactivas se expresan polimórficamente en humanos. Defectos genéticos que lleven a una actividad disminuida de la epóxido hidrolasa (principal enzima desintoxicante), pueden ser responsables de la aparición de este efecto adverso, pero no el único factor determinante.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo fue hacer un análisis más profundo de las principales causas implicadas en el desarrollo de las reacciones cutáneas a partir de datos obtenidos de un estudio farmacocinético de fenitoína.

**Método:** Doce voluntarios sanos de ambos sexos (6 hombres y 6 mujeres) fueron reclutados para participar de un estudio de dosis orales múltiples de fenitoína, involucrando 2 tratamientos: A (600 mg/72 h) y B (100 mg/12h) utilizando dos formulaciones diferentes de



fenitoína. Se tomaron muestras plasmáticas a distintos tiempos y las concentraciones de fenitoína y su metabolito (para- hidroxí- fenil- hidantoína) fueron analizadas por una técnica de HPLC previamente validada. Seis de los doce voluntarios presentaron rash y fueron retirados del estudio. Se determinó la actividad de las enzimas epóxido hidrolasa microsomal (EPHX) y COMT.

**Resultados:** Los voluntarios que presentaron rash fueron mayoritariamente mujeres en edad fértil, o con anticonceptivos orales, o que presentaban una rápida entrada de la fenitoína y/o alta velocidad de eliminación de la misma o disminución en la actividad de la epóxido hidrolasa microsomal. La actividad de la COMT no se vio disminuida.

**Conclusiones:** La acumulación del intermediario metabólico arenóxido parecería ser el responsable de la aparición de reacciones de hipersensibilidad. La génesis de las reacciones de hipersensibilidad a fenitoína depende de varios factores: la predisposición genética en cuanto a la actividad de la enzima EPHX; el sexo del individuo: mujeres en edad fértil o bajo terapia hormonal; una mayor velocidad de formación del arenóxido debido a un rápido ingreso de fenitoína o a un aumento de la velocidad de transformación de la misma en el metabolito tóxico.

## **18. EQUIDAD EN EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO EN URUGUAY.**

**Q.F. Mariana Poggi.<sup>1</sup> MSc. Q.F. Nicolás González Vacarezza.<sup>2,4</sup> PhD. Dr. Gustavo Arroyo.<sup>2,3,4</sup>, Grupo de trabajo**

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría en Farmacología de la Universidad de Montevideo. <sup>2</sup> Unidad de Investigación Clínica del CASMU-IAMPP. <sup>3</sup> Profesor de Farmacología Facultad de Medicina CLAEH, Postgrado Medicina Interna y Farmacología UdelaR. <sup>4</sup> Integrente Capítulo Uruguayo ISPOR.

## **19. Experiencia de trabajo colaborativo entre el Centro de Información de Medicamentos del Departamento de Farmacología y Terapéutica y ASSE**

Lopez M, Medero N, Speranza N, Mendez M, Barboza L, Tarigo J, Viroga S, Ramos C, Marchesse A, Tamosiunas G.

## **20. ¿Cuáles son las políticas de medicamentos que siguen las instituciones prestadoras de salud de Montevideo?**

Centro de Información de Medicamentos, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR

Noelia Speranza, Maynés Lopéz, Stephanie Viroga, Camila Ramos, Pía Artagaveytia, Carolina Amigo, Gustavo Tamosiunas.

**Introducción:** El uso racional de medicamentos a nivel institucional se ve reflejado en el tipo de políticas de medicamentos que se desarrollen internamente. Contar con un comité de terapéutica institucional sirve como herramienta para el desarrollo de las mismas. Los comités de terapéutica son grupos interdisciplinarios, de carácter permanente, al servicio de un país, de un

sistema de salud o de un hospital, que brindan asesoría respecto a la selección y a la utilización de medicamentos y el establecimiento de normas terapéuticas.

**Objetivo:** Generar un diagnóstico de situación para caracterizar las políticas de medicamentos de las diferentes instituciones prestadoras de salud en Montevideo.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo aplicando una encuesta prediseñada por los autores dirigida al director técnico de la institución o el encargado del comité de terapéutica. Se incluyeron todas las instituciones de salud públicas (dependientes de la Administración de j de Salud del Estado, ASSE, u otros organismos públicos) y privadas (Instituciones de Asistencia Medica Colectiva, IAMC) y seguros médicos)

Las variables a analizar fueron: conformación (número y especialidad de sus integrantes), objetivos y principales funciones del comité (según las funciones recomendadas por la Organización Munidal de la Salud, OMS); presencia o no de listado de medicamentos de la institución, estrategia y periodicidad de la actualización del mismo, fecha de última actualización; existencia de guías de práctica clínica institucionales, actividades de farmacovigilancia institucional, existencia de comité de infecciones intrahospitalario y actividades de educación médica continua.

**Resultados:** Se incluyeron las 29 instituciones prestadoras de salud de Montevideo: 12 instituciones de salud pública, 10 IAMC y 7 seguros médicos. Los resultados presentados son preliminares, pues solo 13 de las 29 instituciones han completado la encuesta.

De las 13 instituciones, 2 corresponden a seguros médicos, 4 IAMC y 7 instituciones públicas. De estas, 12 cuentan con comité de terapéutica, y fueron creados entre los años 1998-2011.

La conformación de los mismos tiene en promedio 6,5 integrantes con un rango entre 2 y 18. Las especialidades de sus integrantes son: químicos farmacéuticos, representantes de la administración de la dirección técnica de la institución, licenciadas de enfermería, farmacólogos y otras especialidades médicas. La integración presenta una amplia heterogeneidad de especialistas sin un patrón de repetición entre los distintos comités, si bien solo 4 contaban con un farmacólogo clínico.

De las 12 instituciones que cuentan con comité, 7 cuentan con manual de procedimientos. Dentro de las funciones que se preguntó cumplen los comités, la mayoría actualizan el listado de medicamentos de la institución, analizan la solicitud de medicamentos fuera del vademécum, analizan la incorporación de nuevos medicamentos al vademécum, participan en la elaboración de GPC, siguen y controlan el cumplimiento de las recomendaciones del comité, realizan actividades de difusión de las recomendaciones del comité, participan en la elaboración de protocolos de prescripción, participan en la elaboración de protocolos de dispensación, realizan actividades de educación médica continua, y realizan recepción y análisis de reacciones adversas y de errores de medicación. Sólo 3 de ellas participan y promueven estudios clínicos vinculados a medicamentos.

12 de las 13 instituciones que completaron la encuesta cuentan con un listado de medicamentos esenciales de la institución, la frecuencia de actualización de éstos tuvo una moda de 2 años. 11 instituciones cuentan con guías de práctica clínica institucionales. 10 instituciones desarrollan actividades de farmacovigilancia institucional y otras 10 realizan notificación espontánea de reacciones adversas al Ministerio de Salud Pública. De las 13 instituciones consultadas, 10 cuentan con políticas de visitantes médicos.

**Conclusiones:** estos datos son preliminares y reflejan parcialmente la realidad de las políticas de medicamentos de las instituciones de salud de Montevideo, y sobre todo las pertenecientes al subsector público. Existen comité de terapéutica en la mayoría de ellas, y las funciones que cumplen se adaptan a las recomendadas por la OMS. Su conformación es heterogénea y no es frecuente la presencia de un farmacólogo clínico. La mayoría de sus funciones se relacionan con la gestión del medicamento dentro de la institución de salud a la que pertenecen. Se destaca la alta presencia de actividades vinculadas a la farmacovigilancia y la escasa participación en actividades de investigación clínica.

En nuestro país no existe ninguna normativa vinculada a la existencia, conformación o funciones de este tipo de comité. Sería necesario reflexionar sobre su importancia y pertinencia en el uso racional de medicamentos y el rol que juegan en las políticas de medicamentos, tanto dentro de la institución de salud a la que pertenecen, como para el correcto cumplimiento y desarrollo de las políticas de medicamentos nacionales.

**21. Experiencia de trabajo en una Unidad de Farmacología Clínica en el interior**  
Dra. Elisa Martínez, Q.F. Andrea Calvo

**22. SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

**A.T. Claudia Riganti, L.E. María de los Angeles Viera, Dra. Salomé Fernández**

*Unidad de Farmacovigilancia. Departamento de Medicamentos. Division Evaluacion Sanitaria*

Desde la implementación del Sistema de Farmacovigilancia en Uruguay, se han desarrollado diversas estrategias con el fin de cumplir con los objetivos fundamentales para la gestión y comunicación de riesgos.

La revisión y actualización del marco normativo referente a Farmacovigilancia para los prestadores de salud públicos y privados, adoptando un sistema descentralizado integrado por nodos o efectores periféricos a nivel de las instituciones de salud, ha contribuido al intercambio, la comunicación de recomendaciones e implementación de estrategias de prevención.

La aplicación de un procedimiento de análisis de alertas internacionales y señales identificadas a nivel nacional, con evaluación de datos oficiales y la opinión de expertos de nuestro país, ha favorecido la discusión y la implementación de medidas regulatorias, con el respaldo del Comité Nacional Asesor en Farmacovigilancia.

La evaluación del registro de especialidades farmacéuticas a solicitud de las empresas titulares de registro y, la solicitud de medicamentos en situaciones especiales, evaluadas en conjunto con el equipo de técnicos del Sector Evaluación y Registro, ha permitido actualizar procedimientos de autorización de ingreso al país, registro, uso e implementación de un sistema de notificación pasiva y/o activa.

A nivel regional, el intercambio de información con países de la región y, a nivel internacional, haber retomado la notificación a Uppsala Monitoring Centre (UMC), han permitido contribuir con información nacional y compartir conocimientos y experiencia entre los países miembros.

Con el fin de articular acciones entre los diferentes actores involucrados en la “cadena del medicamento”, es necesario continuar fortaleciendo la comunicación dentro del Ministerio de Salud Pública, con los prestadores de salud, la Universidad, la industria farmacéutica y los usuarios, contribuyendo a la seguridad del uso de medicamentos.

**23. Medicamentos de alto costo. Reflexiones desde la Bioética.**

Sebastián Lema Spinelli y Carlos Zunino.

UDA de Bioética, Facultad de Medicina

**Jueves 6 de noviembre - Salón principal**

**24. PERCEPCIÓN DE RIESGO VINCULADO AL USO DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO POR PARTE DE MÉDICOS Y PACIENTES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS.**

**Ana Carina Pizzarossa, Laura Bouzas, Magela Lazo. Docente orientador: Dra. Mariana Guirado**

*Clínica Médica “B”*

**Introducción:** La prescripción de fármacos y la adherencia al tratamiento durante el embarazo depende, al menos parcialmente, de la percepción que posean tanto médicos como embarazadas acerca del riesgo teratógeno asociado al mismo.

**Objetivo:** Evaluar la percepción del riesgo vinculado al uso de fármacos durante el embarazo por parte de médicos, pacientes embarazadas y pacientes no embarazadas que concurren al Hospital de Clínicas entre abril del 2013 y enero del 2014.

**Metodología:** Se seleccionaron 8 fármacos: 4 “seguros”: amoxicilina, paracetamol, ranitidina, sertralina (basándose en la literatura consultada) y 4 con riesgo teratógeno conocido: enalapril, ergotamínicos, valproato, warfarina. Se elaboró una encuesta anónima. Para determinar el porcentaje de riesgo adjudicado por el encuestado se utilizó una escala analógica visual. Se utilizó EPI INFO 7 para el análisis estadístico. Para el análisis se realizó el cálculo de media y desvío estándar y se utilizó el test de  $\chi^2$  y el test T para la realización de análisis comparativo. Se consideró significativa  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se entrevistaron 101 pacientes. 72,3% estaban embarazadas y 70,3% habían estado embarazadas. Entre las que estaban y/o habían estado embarazadas un 27,7% refirió prescripción de fármacos durante el embarazo. Un 64,4% alcanzó el nivel secundario, un 24,8% el primario, un 9,9% realizó estudios terciarios y un 1% no había sido escolarizado. Se entrevistaron 95 médicos. 49,5% tenían formación en medicina interna y 50,5% tenían formación en ginecología. La media de percepción del riesgo fue mayor para las pacientes que para los médicos en todos los casos, excepto en la warfarina. La media de percepción del riesgo de las pacientes fue mayor a la recabada de la literatura para todos los fármacos, excepto para la warfarina. Por su parte los médicos presentaron medias discretamente superiores a las establecidas para los fármacos con riesgo reconocido y para la sertralina. El uso de fármacos en el embarazo disminuyó la percepción de riesgo frente al paracetamol y la ranitidina pero también a los ergotamínicos. Y a menor nivel educativo se observó una percepción de riesgo

mayor frente al paracetamol y la amoxicilina. Se observó una mayor percepción de riesgo por parte de los internistas para: amoxicilina, paracetamol, sertralina, valproato y warfarina.

**Conclusiones:** Se encontraron sobreestimaciones del riesgo asociado al uso de fármacos en el embarazo, lo que influiría tanto en la prescripción como en la adherencia a los tratamientos durante el embarazo. Debido a estos datos, creemos que es relevante informar acerca del uso de fármacos en el embarazo derribando mitos y colaborando con la salud del binomio madre-hijo.

## **25. ESTAMOS INDICANDO ASPIRINA A LAS EMBARAZADAS CON FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR SINDROME PREECLAMPSIA ECLAMPSIA**

**María José Andrade, Sebastián Ben, Verónica Fiol**

*Clínica Ginecotológica A Prof. Leonel Briozo Hospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Universidad de la República del Uruguay*

**Introducción:** EL SPE presenta un origen desconocido y multifactorial, patología frecuente, con una prevalencia estimada en un 2.3% de todos los embarazos en los países en vías de desarrollo según la OMS. El diagnóstico se basa en 2 valores de Presión Arterial  $\geq 140$ mmHg (PS) ó  $\geq 90$  mmHg (PA) en condiciones basales, después de las 20 semanas de embarazo más valores de proteínas en Orina  $\geq 0.3$ gr en 24 horas. Una de las explicaciones fisiopatología de la Preeclampsia, es el desbalance entre prostaglandinas (vasodilatadoras) y los tromboxanos (vasoconstrictores y agregantes plaquetarios), por lo que el uso de agentes antiplaquetarios (ASPIRINA) puede prevenir el desarrollo de PE en mujeres que presenten factores de riesgo y sus complicaciones. Factores de Riesgo para desarrollo de SPE

Uno de los siguientes factores de Riesgo (Elevado):

- Enfermedad Hipertensiva en embarazos previos.
- Padecer una enfermedad crónica
- Enfermedades Autoinmunes: LES, SAF
- Diabetes tipo 1 o tipo 2
- Hipertensión Arterial Crónica

Más de 1 de los siguientes factores de Riesgo (Moderado):

- Primer Embarazo
- Tener 40 años o más
- Intervalo gestacional mayor a 10 años
- IMC  $\geq 35$  en la primera visita
- Antecedentes Familiares de SPE
- Embarazos Múltiples.

**Objetivos:** Conocer si los diferentes integrantes del personal de salud que realiza control Prenatal indican la administración de Aspirina a las mujeres embarazadas con factores de riesgo de desarrollar un síndrome Preeclampsia Eclampsia.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio Descriptivo en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, en el periodo de Enero a Marzo de 2014. La muestra estuvo constituida por 49 mujeres que presentaron factores de riesgo para el desarrollo de SPE, al momento del estudio cursaban el post parto mediato, la información se obtuvo mediante revisión de las Historias Clínicas (SIP) y entrevista personal a cada paciente.

**Resultados:** De las Cuarenta y ocho (48) pacientes, 34 presentaron factores de alto riesgo y 14 moderado para desarrollo de SPE. El control prenatal de 30 (62,5%) pacientes fue realizado por Ginecólogos, de las cuales 5 se realizaron el PARO; Quince pacientes (31,2%) por Parteras; 1 pcte. (2,08%) por Médico de Familia; 2 (4,16%) pacientes no se controlaron el Embarazo. El promedio del primer control fue a las 12.2 semanas; Veinte y cuatro pacientes el embarazo fue captado en el Primer trimestre, 2 pacientes con captación en el III Trimestre de gestación, las restantes (20 pacientes) entre la semana 13 y 25 de embarazo. Del total de las pacientes con indicación de recibir ASS en el periodo prenatal, solo 5 (10,4%) pacientes recibieron ASS 100 mg/día empezando en diferentes semanas de gestación (12-13-17-30-34). Nueve (18,75%) pacientes desarrollaron SPE en el embarazo actual, de las cuales 2 pacientes habían recibido ASS en el embarazo, empezando entre la semana 12 y 17 su administración.

**Discusión:** La OMS recomienda para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia en el Embarazo la administración de Administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (aspirina, 75 mg) en las mujeres que tienen un riesgo alto de desarrollar la enfermedad, en nuestro estudio solo al 10% de la pacientes con factores de riesgo se le administró Aspirina en el embarazo, En el estudio PREDO publicado en el 2012, encontró que de las pacientes con factores de riesgo de desarrollar SPE que recibieron Aspirina desarrollaron la enfermedad en mejor número comparado con el uso de placebo; el número de pacientes que recibió Aspirina en nuestro estudio es muy bajo por lo que se dificulta compararlo con el grupo que no recibió, lo cual es una limitante importante, sin que podamos señalar que de 5 pacientes que recibió Aspirina 2 desarrollaron SPE, a comparación de 7/43 pacientes que no recibieron.

**Conclusiones:** A pesar del sin número de revisiones con buena evidencia científica sobre el papel que tiene la administración de AAS en mujeres que presentan factores de Riesgos para evitar SPE en el embarazo actual, no se pone en práctica en los diferentes niveles de atención médica, independiente del personal de salud que realiza los controles prenatales; Indicándonos que existe un gran desconocimiento sobre el tema entre el personal de salud.

**Recomendaciones:** Capacitación del Todo el personal médico encargado del control prenatal sobre la importancia de la administración de calcio y aspirina en mujeres embarazadas que presenten Factores de Riesgo para el desarrollo SPE. Implementación en las Normas de Atención realizadas por el MSP la administración de AAS (se encuentra implementándose). Realizar poster demostrativos, con lenguaje fácil y entendible sobre los factores de riesgos para el desarrollo de SPE colocándolos en los centros de Primer Nivel de Atención para que las usuarias identifiquen y soliciten asesoramiento. Dotación de insumos médicos (AAS) en las farmacias de los centros de Salud, en especial en aquellas ubicadas en zonas periféricas, por no contar con lugares cercanos donde adquirirlos y en muchos casos no contar con los medios económicos.

## **26. Intolerancia al sulfato ferroso oral en lactantes y niños de la RAP metropolitana de ASSE.**

Alejandro Goyret

## **27. USO DE MEDICAMENTOS EN MUJERES EMBARAZADAS EN CENTROS PÚBLICOS DE SALUD DE MONTEVIDEO**

**Stephanie Viroga, Camila Ramos, Josefina Tarigo, Carolina Amigo, Pía Artagaveytia, Noelia Speranza, Gustavo Tamosiunas**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica.**  
**Facultad de Medicina, UdelaR**

Datos de contacto: Dra. Stephanie Viroga. Correo electrónico: stephyviroga@gmail.com

**Introducción:** Existen escasos datos locales sobre consumo de medicamentos en embarazadas. La selección de medicamentos debe realizarse en base a eficacia y seguridad, considerando los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos del embarazo y el potencial daño para el feto.

**Objetivo:** Describir el perfil de consumo de medicamentos en pacientes embarazadas de los principales centros públicos de control obstétrico de Montevideo. El objetivo secundario fue describir el perfil de uso de sustancias de abuso tanto legales como ilegales en esta población.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo, a través de encuesta aplicada a embarazadas que consultaron en policlínica, puerta de emergencia o estaban internadas en el Hospital de la Mujer en el Centro hospitalario Pereira Rossell (CHPR), maternidad del Hospital de Clínicas, y policlínicas periféricas referentes de estos centros. Las variables para analizar el perfil de uso de medicamentos fueron: frecuencia de uso de medicamentos, principios activos utilizados, clasificación de riesgo (según clasificación de Food and Drug Administration, FDA), origen de la prescripción, conocimiento del motivo de la indicación, conocimiento de los posibles efectos adversos. Las variables para analizar el consumo de sustancias de abuso fueron: frecuencia de consumo de sustancias de abuso, tipo de sustancia consumida, consumo de una única sustancia o combinaciones, momento de uso de la sustancia: previo y/o durante el embarazo y el trimestre, conocimiento de los posibles riesgos, intervenciones para el abandono del consumo.

**Resultados:** Se encuestaron 786 embarazadas, de las cuales 83,3% (651) consumieron medicamentos en algún momento del embarazo. Se consumieron en total 1460 medicamentos, que incluían 98 principios activos. De las embarazadas que consumieron medicamentos, 31% consumieron 1 medicamento y 25,3% consumieron 2 medicamentos. 79% de los medicamentos fueron prescritos por médicos, 13% por parteras y 5,6% autoprescritos.

Del total de las exposiciones 31,8% se produjeron en el primer trimestre, 36% en el segundo trimestre, 30,8% en el tercer trimestre. Dentro de los principios activos más frecuentemente consumidos se destacan hierro, ácido fólico y paracetamol.

74,6% de las pacientes conocían para que le fue indicado el fármaco, a 25% se les explicó los posibles efectos adversos y a 65,5% se les explicó la dosis y el tiempo del tratamiento. Del total de medicamentos consumidos, 18% corresponden a categoría A de la FDA, 49,5% son categoría B, 12,5% son categoría C, 2,3% son categoría D y 1% son categoría X (levonorgestrel, etinilestradiol, warfarina y progesterona). El total de embarazadas que declaró haber consumido alguna sustancia de abuso fue 225 (28,6%). La sustancia más consumida fue tabaco. De las 460 exposiciones a tabaco, 30 ocurrieron previo al mismo, 173 en el primer trimestre, 138 en el segundo y 113 en el tercero. Sobre el conocimiento de los riesgos por la paciente de estas sustancias, 74,3% conocen el riesgo para la madre y 69% conocen el riesgo para el feto. En 36,7% medió una intervención para el abandono de estas sustancias.

**Conclusiones:** Se evidenció un alto consumo de medicamentos en el embarazo, que coincide con algunos datos internacionales sobre consumo de medicamentos en este grupo. Los

principales principios activos consumidos coinciden con los más utilizados en el embarazo. La prescripción fue realizada en un alto porcentaje por profesionales médicos, con un porcentaje de autoprescripción menor a otros estudios internacionales y nacionales. Se destacan como elementos a mejorar de la prescripción el bajo porcentaje de mujeres a las que se les explicó la posología del tratamiento y las posibles reacciones adversas del tratamiento indicado.

El consumo de sustancias de abuso evidenciado fue alto. Si bien la mayoría de las embarazadas conocían sus riesgos, solo en un tercio medió intervención para el abandono del mismo, lo que revela una baja percepción real del riesgo por parte de las pacientes y el personal de salud.

## **28. INCIDENCIA DE HIPERAMONEMIA EN LA RESPUESTA CLÍNICA AL ÁCIDO VALPROICO**

**Maldonado C, Guevara N, Prof. Marta Vázquez, Prof. Pietro Fagiolino**

*Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química. Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. Universidad de la República.*

**Introducción:** El ácido valproico (DPA), anticonvulsivante y estabilizante del humor, ha sido referenciado como causante de hiperamonemia por un mecanismo que podría involucrar la depleción de carnitina y la formación de un metabolito tóxico, 4-en DPA.

**Objetivo:** Realizar farmacovigilancia activa de tratamientos con DPA para determinar la prevalencia de hiperamonemia asociada a su administración y elucidar su mecanismo.

**Metodología:** Grupo Control: 30 voluntarios sanos fueron reclutados para determinar niveles de carnitina normales en nuestra población adulta.

Grupo Experimental A: 23 pacientes bajo tratamiento con DPA fueron reclutados. Se determinaron niveles salivales y plasmáticos de DPA, niveles plasmáticos de 4-en-DPA y amonio y carnitina en sangre. Se correlacionaron las concentraciones de DPA y 4-en-DPA en plasma con los niveles de amonio y carnitina y los niveles de amonio y carnitina entre sí.

Grupo Experimental B: 20 pacientes epilépticos en tratamiento anticonvulsivante pero sin DPA se reclutaron para determinar amonio y carnitina.

**Resultados:** La media de amonio ( $\pm$  SD) en el grupo experimental A, 107,9  $\mu\text{g/dL}$  ( $\pm$ 58,2) fue significativamente mayor que en el grupo B, 68,8  $\mu\text{g/dL}$  ( $\pm$  25,69) ( $p < 0,01$ ) mostrando que el tratamiento con DPA podría producir hiperamonemia. La media de carnitina ( $\pm$  SD) fue de 30,09 ( $\pm$  8,48)  $\mu\text{mol/L}$  y 34,21 ( $\pm$  9,62)  $\mu\text{mol/L}$  para el grupo control y el grupo B, respectivamente. Los pacientes con hiperamonemia presentaron una media de carnitina ( $\pm$  SD) de 26,23 ( $\pm$  6,27)  $\mu\text{mol/L}$  mostrando una tendencia hacia niveles menores que los normales. Las correlaciones mostraron que la concentración de amonio se incrementó con la concentración de DPA en plasma y saliva (mejor correlación con este último fluido). También se incrementa con mayores concentraciones de 4-en-DPA. Aunque se observó hiperamonemia en 5 pacientes, la mayoría fueron asintomáticos. Un paciente fue suplementado con L-carnitina. Las correlaciones entre las concentraciones de carnitina en sangre y las de DPA en plasma y saliva mostraron que la concentración de carnitina decrece con el aumento de la concentración de DPA. Una correlación negativa se encontró entre la carnitina y los niveles de amonio en sangre.

**Conclusiones:** La saliva es un fluido apropiado para detectar toxicidad por DPA ya que se correlaciona de buena manera con los niveles de DPA libres en plasma. Niveles altos de amonio



pueden asociarse con depleción de carnitina, lo cual incrementa la formación de 4-en DPA. El nivel de amonio depende de la concentración de DPA y 4-en DPA, por lo que durante los tratamientos con DPA el mismo debería ser monitoreado.

## **29. LA UTILIZACIÓN DE PROGESTERONA EN MUJERES EMBARAZADAS CON ANTECEDENTES DE PARTOS PRETÉRMINOS**

**María José Andrade, Sebastián Ben, Verónica Fiol**

*Clínica Ginecotologica A Prof. Leonel Briozo Hospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Universidad de la República del Uruguay*

**Introducción:** Se define Recién Nacidos prematuros o pre términos cuando el nacimiento tiene lugar antes de que se hayan completado las 37 semanas de gestación, causando un aumento de morbimortalidad (alteraciones neuronales) en estos niños, elevando al 100% el uso de recursos humanos y económicos a comparación con niños de término en especial si el nacimiento de da antes de las 34 semanas. En el año 2012 en el CHPR se atendieron un total de 7604 nacimientos vivos, de los cuales 917 (12.1%) fueron pretermino. Según la Organización Mundial de la Salud, la prematuridad es la primera causa de morbimortalidad infantil, ocurriendo en países en vía de desarrollo más de 95%.

Una de las intervenciones para reducir el nacimiento de pretérminos es la utilización de Progesterona en las mujeres con antecedentes de partos pretérminos, su función es el mantenimiento del embarazo, mediante la miorelajación por disminución del flujo de calcio en las fibras musculares; Inmunomoduladora disminuyendo la respuesta inflamatoria que producen una maduración temprana cervical; la vía de administración puede ser oral o intravaginal, dependiendo de la adherencia y tolerancia de cada usuaria.

**Objetivo:** Conocer si el personal de salud que realiza control prenatal, indican la administración de progesterona a Mujeres Embarazadas con antecedentes de parto pretérmino para prevenir un “nuevo” pretérmino.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio Descriptivo en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, en el periodo de Enero a Marzo de 2014. La muestra estuvo constituida por 35 mujeres con antecedentes de parto pretérmino, al momento del estudio cursaban el post parto mediato, la información se obtuvo mediante revisión de las Historias Clínicas (SIP) y entrevista personal a cada paciente.

**Resultados:** Treinta y cinco (35) pacientes presentaron antecedentes de pretérmino, Veinte y ocho (80%) presentó 1 parto pretérmino anterior, 6 (17.1%) pacientes 2 partos pretérminos, y una paciente (5,7%) con 5 partos pretérminos. La edad Gestacional al nacimiento fue de Tres (8,5%) pacientes entre 23 a 28 semanas; Catorce (40 %) entre 29 a 33 semanas; 16 (45,7%) pacientes entre 34 a 36 semanas, Dos del total de las pacientes no recuerda a que edad gestacional nació un hijo. El peso al nacimiento va desde 540 a 3225 gramos.

Del total de la población en estudio 2 (5,7%) la recibieron progesterona, siendo las que se controlaron en PARO (ginecólogo). Once (31,4%) pacientes presentaron partos pretérminos en la gestación actual, la Edad gestacional al momento del parto de 30 a 32 semanas en dos (18%) paciente, 34 semanas en 4 (36,1%) y mayor a 35 semanas en un 45,4% (5) de las pacientes. El peso fue de 1150 a 3030 gramos al momento del nacimiento.

**Discusión:** Dodd J y col en su estudio (*Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro en pacientes consideradas en riesgo de parto prematuro*), demuestran que el uso de progesterona se asocia con efectos beneficiosos en la salud del lactante debido a la prevención de darse un nacimiento prematuro; con los resultados obtenidos en nuestro estudio (a pesar de tener un tamaño muestral reducido) a más del 90% de las pacientes NO se indicó la administración de progesterona, aumentando el riesgo de un nuevo parto pretérmino, el cual se presentó en 11 de 35 pacientes.

**Conclusiones:** El porcentaje de nacimientos pretérmino en nuestra Maternidad sigue siendo elevado, y las intervenciones que deberíamos realizar no se están poniendo en práctica como el uso de Progesterona, la cual ha sido probada en estudios de alto valor científico.

### **Bibliografía**

1. González R. Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro en mujeres con riesgo de parto prematuro: Comentario de la BSR (última revisión: 1 de diciembre de 2009). *La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
2. ASSE -CHPR SIP 2012. Hospital de la Mujer: “Dra. Paulina Luisi”. INFORME DE GESTIÓN MATERNIDAD 2012 CLINICAS GINECOTOCOLOGICAS “A” y “C” SERVICIO de RECIÉN NACIDOS DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA DEPARTAMENTO OBSTÉTRICO.
3. Dodd J, Jones L, Flenady V, Crowther C. Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro en pacientes consideradas en riesgo de parto prematuro. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 7. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947