

## Reacciones Medicamentosas Adversas en el Perioperatorio

Eva Essenfeld de Sekler, MTSVMI, MACP\*

### Introducción

Millones de pacientes son operados anualmente; muchos de ellos toman uno o más medicamentos. La mayor edad y las complejidad de las cirugías aumentan el número de medicamentos utilizados.

La seguridad de los pacientes en este contexto constituye un problema por varias razones:

- La omisión o continuación inadecuados de los medicamentos.
- Los errores en la medicación.
- Las publicaciones al respecto varían en sus resultados.

Las últimas cuatro décadas han mostrado un importante progreso en lograr mejores prácticas quirúrgicas. Sin embargo la gran cantidad de interacciones interdependientes, muchas veces opuestas como los mecanismos que contribuyen al infarto del miocardio (sangramiento excesivo, cambios dramáticos de fluidos, taquicardia no responsiva, ruptura de placas, hipotensión o hipertensión profundas, dan lugar a estrategias que mitigan uno de estos mecanismos, pero causan otros que se interponen en lograr ese progreso<sup>(1)</sup>.

### Errores

Por otra parte el Instituto de Medicina de USA actualmente denominado *National Academy of Medicine*, publicó el informe denominado “ error

es humano”<sup>(2)</sup>, estimando que entre 44.000 a 98000 pacientes mueren por errores médicos<sup>(3)</sup>, por lo cual, cada vez se hacen más esfuerzos para prevenir esos errores, muchos de los cuales resultan de fallas en la comunicación entre médicos y pacientes, entre proveedores y médicos, y esto debe obtener para tener un equipo multidisciplinario para lograr una colaboración adecuada.

La ocurrencia de los eventos adversos por drogas en pacientes hospitalizados varía entre 2 y 52/100 ingresos, y 15 a 59% se consideran prevenibles, pero los pacientes quirúrgicos tienen condiciones especiales, como por ejemplo el ayuno mandatorio para evitar el riesgo de broncoaspiración durante la intubación. La ingesta de los medicamentos se ve afectada por cambios de horario y de vía de administración<sup>(4)</sup>. Los pacientes quirúrgicos requieren, además, en el preoperatorio otros medicamentos como antibióticos, analgésicos y otros, a los cuales se pueden atribuir las reacciones adversas<sup>(5)</sup>. En un trabajo holandés cuyo objetivo fue medir la ocurrencia de RAM en pacientes quirúrgicos, se incluyeron 6 estudios. La ocurrencia de RAM en pacientes quirúrgicos fue entre 2 a 27,7 por 100 admisiones y de 4,7 a 8,9 por 1000 días hospitalarios, correspondiendo a 8,9 % de los pacientes<sup>(6)</sup>.

Sumado a esto, por lo menos la mitad de los pacientes toman medicamentos no relacionados con la cirugía y esto sólo aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias en 2,7%<sup>(7)</sup>.

El médico consultante debe:

- Conocer la farmacocinesia de las drogas y qué cambios producirán en el perioperatorio.

---

\* Médico Internista. Profesora Titular, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas

---

## REACCIONES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS EN EL PERIOPERATORIO

- Considerar la absorción, vida media, vía de administración, metabolismo y eliminación del medicamento.
- Tomar en cuenta los efectos adversos, por ejemplo, sangramiento o hipoglicemia en el contexto perioperatorio.
- Cuáles son las potenciales interacciones con los anestésicos.
- Conocer los beneficios de usar medicamentos en forma profiláctica, por ej: isquemia, TVP, infecciones o aspiración.
- Vigilar las revisiones de seguridad como órdenes de los médicos, aprobación farmacéutica antes de la administración de las drogas y revisión múltiple de ellas por las enfermeras.

En un importante estudio realizado en el Massachusetts General Hospital, los autores encontraron que cerca de la mitad de las 277 cirugías y aproximadamente 5% de los medicamentos administrados incluyeron un error de medicación y/o una reacción adversa de drogas. En la administración de 3671 medicamentos, encontraron que 153 eran errores prevenibles, 99 (64,7%) eran serios, 51(33,3 %) significativos y 3 (2 %) potencialmente mortales. Las cirugías más largas, especialmente de más de 6 horas de duración, así como la administración de 13 o más medicaciones administradas eran las más susceptibles a errores médicos y/o reacciones adversas<sup>(8)</sup>.

### Situaciones especiales en la anestesia

Con las técnicas modernas, la anestesia causa o contribuye a la mortalidad a 1/20.000 pacientes sanos. La mortalidad perioperatoria mundial atribuible a la anestesia disminuyó de 357/millón antes de 1970 a 34/millón entre 1990 y 2000, considerándose actualmente que la mortalidad preoperatoria se debe más frecuentemente a las enfermedades subyacentes<sup>(9,10)</sup>.

### Hipertermia maligna

Se caracteriza por hiperpirexia aguda que se desarrolla durante o inmediatamente después de una anestesia general. Los canales que regulan la duración y amplitud del eflujo de calcio desde el retículo sarcoplásmico son los receptores de tiano-

dina, que existen en tres isoformas y se expresan en los músculos esqueléticos. Los pacientes con mutaciones de este tipo funcionan normalmente en condiciones de reposo, pero la exposición a los anestésicos volátiles, cafeína o a succinilcolina pueden precipitar contracturas, taquicardia, fiebre, rabdomiolisis, mioglobinuria y mioglobulinuria. La mortalidad es de 80%, si no se trata. El medicamento Dantrolene es la droga de elección para su prevención y reversión<sup>(11,12)</sup>.

### Inhibidores de la MAO, Analgésicos y toxicidad por serotonina

La importancia de saber si el paciente toma inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) se debe a sus múltiples interacciones con drogas particularmente con analgésicos<sup>(13,14)</sup>.

La Toxicidad por serotoninas tiene rasgos clínicos similares a la hipertermia maligna. Se caracteriza por una hiperactividad neuromuscular, autonómica y estado mental alterado que puede ser precipitado por la coadministración de inhibidores de MAO, de re-captación de serotonina, todo ello asociado con amenaza a la vida<sup>(15,16)</sup>.

El Tramadol, usado para alivio del dolor y el antidepresivo venlafaxine, actúan como liberadores de serotonina y se han relacionado con toxicidad si se administran con inhibidores de la MAO.

### Anafilaxia en el periodo perioperatorio

La incidencia de hipersensibilidad severa durante la anestesia es 1 en 4.000 a 25.000. Es causada por reacciones mediadas por inmunoglobulina E. Puede manifestarse como colapso cardiovascular, obstrucción de las vías aéreas, eritema o edema; por ello es crítico conocer si el paciente ha tenido alergias previas similares en su naturaleza. Los mediadores producidos por los mastocitos activados y los basófilos inician muchos de los signos y síntomas de anafilaxis.

Los agentes bloqueantes neuromusculares como la succinilcolina y los analgésicos opioides pueden causar la liberación no inmunológica de histamina por los mastocitos y producir un síndrome clínico similar. Los antibióticos, la protamina y

las transfusiones sanguíneas también pueden producir reacciones similares. Aproximadamente 75% de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria parecen ser debidas a los relajantes musculares, especialmente reacciones rocuronium y vecuronium, con una mortalidad de 3 a 6%.

### Alergia al látex

Esta situación se encuentra en pacientes sensibilizados expuestos a cantidades mínimas de látex, de tal manera que el ambiente quirúrgico debe estar completamente libre de ellos (guantes de látex u otros accesorios). En caso de ocurrir este tipo de reacción debe tratarse precozmente con epinefrina. La anafilaxia al látex se ve en un pequeño, pero significativo grupo de individuos que han sido sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos en etapas tempranas de la vida, por ejemplo, espina bífida o trastornos urológicos congénitos y luego, en edades mayores como en personal médico. La prevalencia se estima entre 1 a 6% de la población general y aproximadamente el 10% en trabajadores de la salud expuestos, con un reporte de 15 muertes<sup>(17)</sup>.

### Delirio Postoperatorio

Es una de las complicaciones más comunes de la cirugía mayor y afecta entre 10 y 70% de los pacientes quirúrgicos mayores de 60 años con un costo mayor de \$60.000 por paciente y por año. Está asociado con aumento de morbilidad, prolongación de la estancia en la UCI y mayores referencias a las facilidades de larga estancia. Todo esto produce mayor angustia en el paciente, su familia y el personal que lo atiende<sup>(18)</sup>. No se sabe claramente por qué ocurre con tanta frecuencia, y, peor aun, no hay tratamiento profiláctico o curativo para esta situación.

Los criterios diagnósticos recientes de acuerdo al DSM-V son: desorden neurocognitivo reciente caracterizado por un nivel fluctuante de la conciencia con disminución de la atención y cognición.

En el contexto postoperatorio el delirio se manifiesta entre 0 y 96 horas posteriores a la cirugía. Los factores de riesgo son edad mayor de 60, género masculino, historia de demencia o depresión,

deterioro del sensorio y enfermedades crónicas<sup>(19)</sup>. Se ha utilizado la Ketamina, que es un agente anestésico con un amplio margen de seguridad en 195 cirugías como una medida preventiva contra el delirio, basado en que siendo un antagonista del N-metilthilo-aspartato. En un estudio de 58 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la ketamina administrada durante la inducción redujo el delirio postoperatorio de 31 a 3 % y los investigadores plantearon la posibilidad de que esta sustancia tiene propiedades antiinflamatorias<sup>(20)</sup>.

Recientemente se ha utilizado en un estudio la Dexmedetomidina para disminuir la agitación de 74 pacientes que debían ser extubados, pero su agitación no lo permitía y los resultados fueron favorables<sup>(21)</sup>.

Por estas razones, se inició en 2014 un importante estudio internacional multicéntrico, denominado PODCAST (Prevención de Delirio y complicaciones Asociadas en los Tratamientos Quirúrgicos). Entre los hallazgos está una propiedad analgésica de la Ketamina, sin las desventajas de los opioides analgésicos y plantean los investigadores la posibilidad de que disminuya el dolor crónico<sup>(22)</sup>.

Tabla 1. RAM de anestésicos comunes

Anestésicos Intravenosos	Reacciones adversas
<b>Propofol</b>	Hipotensión, mioclonias, confusión por propofol, miopatía, acidosis metabólica, hiperkalemia, hepatomegalia, hiperlipidemia
<b>Midazolam</b>	Tolerancia, depresión respiratoria, interacción con opioides, vida media larga con: antifúngicos, antiretrovirales, bloqueantes de calcio, delirio, amnesia prolongada
<b>Dexmedetomidina</b>	Inhibe insulina, bradicardia, paro sinusal si se administrado con simpaticolíticos o colinérgicos
<b>Opioides</b>	Depresión respiratoria, retardo vaciamiento gástrico, sedación, prurito, Interacción con benzodiazepinas
<b>Ketamina</b>	Lagrimeo, salivación, HTA, aumenta la frecuencia cardíaca, actividad convulsiva aumentada

---

## REACCIONES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS EN EL PERIOPERATORIO

**Propofol:** se usa por vía intravenosa para la inducción y, mantenimiento en procedimientos cortos o en aquellos monitorizados, Aun cuando se elimina rápidamente, esto cambia de acuerdo al género, pues es más lento en hombres, edad (los niños requieren dosis mayores) y los ancianos tienen una depuración disminuida. Su ventaja es que la recuperación es muy rápida, por lo cual es usado frecuentemente en procedimientos ambulatorios. A pesar de ello puede producir hipotensión, mioclonias, dolor en el sitio de inyección. En cantidades mayores puede causar el denominado síndrome de confusión por propofol, acidosis metabólica, miopatía, hiperpotasemia, hepatomegalia e hiperlipidemia<sup>(20,22,23)</sup>.

**Midazolam:** es una benzodiazepina que produce relajación muscular por un mecanismo central mediado por GABA receptores. Su ingesta prolongada puede producir tolerancia. Causa depresión respiratoria, la cual es más acentuada con la velocidad de administración, pudiendo llegar a la apnea, sobre todo si se administra con opioides. Es importante saber cuáles otras drogas como los azoles antifúngicos, los inhibidores de la proteasa que se administran en SIDA y los bloqueantes de calcio, prolongan significativamente su vida media y frecuentemente están asociados con delirio y amnesia prolongada.

**Dexmedetomidina:** es un  $\alpha$  agonista altamente selectivo que produce menos depresión respiratoria que el propofol. Causa sueño, analgesia e inhibición de la secreción de insulina. la sedación que produce mantiene el patrón respiratorio y electroencefalográfico, pero puede producir bradicardia extrema y paro sinusal si se administra en combinación con agentes simpaticolíticos o colinérgicos<sup>(24,25)</sup>.

**Opioides:** morfina, codeína, heroína, meperidina, metadona, fentanyl, pueden ser administrados por vía intravenosa y epidural o espinal. Ellos alivian el dolor, pero tienen efectos adversos importantes como depresión respiratoria, retardo del vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, sedación y prurito. Es muy importante ser cuidadoso en el monitoreo de los pacientes cuando se administra en conjunto con propofol o benzodiazepinas por su efecto sinérgico sobre la respiración.

**Ketamina:** es el único agente intravenoso con propiedades analgésicas que disminuye la tolerancia a los opiáceos. Sus efectos colaterales incluyen lagrimeo, salivación, pueden aumentar la actividad de convulsiones y producir efectos psicológicos indeseables, pero esto es dosis-dependiente. Sin embargo puede prevenir el broncoespasmo inducido, aumenta la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, todo esto la hace una droga útil para sedar pacientes con inestabilidad hemodinámica.

### Anestésicos inhalados

Incluyen desflurane, sevoflurane, isoflurane, halothane y óxido nítrico. Son absorbidos por el epitelio respiratorio y excretados por exhalación. Sus efectos farmacológicos dependen básicamente de la ventilación alveolar, la rata ventilación -perfusion y otros gases administrados. Ninguno de ellos es superior al otro<sup>(26)</sup>.

Todos los agentes inhalados, con excepción del óxido nítrico, causan depresión cardiovascular dosis-dependiente. En 1/10.000 pacientes anestesiados con halotano puede ocurrir hepatotoxicidad, que generalmente es leve y autolimitada, pero posterior a varias exposiciones al halotano puede ocurrir una hepatitis fulminante con alta letalidad<sup>(27)</sup>.

El óxido nítrico, agente no halogenado no es metabolizado en el tejido humano. Los individuos con deficiencia de vitamina B12 o mutaciones individuales en la metionin-sintetasa pueden tener una lesión neurológica. La exposición a concentraciones mayores de 10 ppm puede estar asociada a abortos y disminución de la fertilidad y la anestesia general sólo puede lograrse usando el óxido nítrico en combinación con otras drogas.

### Reacciones adversas medicamentosas idiosincráticas

Este es un término que ha sido usado en diferentes formas y no tiene una definición clara, pero se considera como una reacción adversa que no ocurre en la mayoría de los pacientes tratados con una droga y no comprende el efecto terapéutico de la misma. Estas reacciones idiosincráticas no son las RAM más comunes, pero son impredecibles y muchas veces amenazan la vida por lo cual el médico consultante debe conocerlas.

La propensión de una droga a causarlas es dependiente de sus características químicas, pero la susceptibilidad individual es determinada por factores específicos del paciente, en particular la expresión de receptores inmunológicos que distribuyen antígenos derivados de la droga sobre la superficie celular. Lo impredecible de su naturaleza hace que los estudios prospectivos en humanos sea virtualmente imposible. Aunque se están haciendo progresos en la comprensión de los diferentes mecanismos de sus reacciones. Además, pueden afectar virtualmente cualquier órgano. Pero la piel, el hígado y las células hemáticas son su blanco más común<sup>(27)</sup>.

Una característica común a la mayoría de las RAM idiosincráticas es que hay un retardo entre

el comienzo de la medicación y la instalación de los síntomas, y también hay una clínica mas rápida si la droga ya ha sido administrada antes, lo cual sugiere un mecanismo inmune. El riesgo no está relacionado con la dosis y muchas veces sucede con dosis menores que las terapéuticas. En algunos casos hay un fuerte componente genético relacionado con el HLA y, el complejo mayor de histocompatibilidad las células T con sus subtipos<sup>(29,30)</sup>.

En la tabla siguiente (**tabla 2**) se resume las recomendaciones del manejo de la medicación que reciben los pacientes por patologías asociadas, en el perioperatorio.

**Tabla 2. Medicación en el perioperatorio**

Medicación	Recomendación
<b>Betabloqueantes</b>	Continuar o indicar en pac con alto riesgo CV
<b>Hipolipemiantes</b>	Continuar estatinas. No otros hipolipemiantes
<b>Diuréticos</b>	Omitir el día de la Qx
<b>Anticoagulantes y otros que afectan la hemostasis (antiagregantes, AINES)</b>	Continuar en cirugías menores. Omitir por intervalo adecuado en cirugías mayores. Si alto riesgo de trombosis "bridging" (Enoxaparina)
<b>Inhaladores por EPOC</b>	Continuar
<b>Esteroides</b>	Mantener si crónico, aumentar dosis por stress QX
<b>Diabetes</b>	Omitir desde la noche anterior y reiniciar con dieta oral insulina: continuar. Si insulina + hipoglicemantes orales, omitir la insulina de acción intermedia. Luego volver a la dosis habitual
<b>Hormonas tiroideas</b>	Continuar, pero posponer Qx hasta control de hipertiroidismo
<b>ACO, THR y SERMs</b>	Si alto riesgo de TVP, considerar omitir varias semanas previas. Si no riesgo de TVP, continuar
<b>Psicotrópicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Continuar SSRIs. Sólo omitir varias semanas antes si se prevee posible sangramiento catastrófico (SNC)</li> <li>•Continuar antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, litio y antipsicóticos</li> <li>•Si MAO, continuar de acuerdo a anestesia</li> </ul>
<b>Drogas gastrointestinales</b>	•Continuar. Si el postoperatorio es prolongado, sustituir por parenterales
<b>Opiáceos crónicos</b>	•Continuar. Sustituir por analgésicos equivalentes o aumentar dosis si dolor postoperatorio
<b>Drogas antireumáticas</b>	•Continuar metotrexate
<b>Drogas Neurológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Continuar moduladores biológicos</li> <li>•Continuar hipouricemiantes</li> <li>•Omitir factores anticitoquinas 1-2 semanas antes</li> <li>•Continuar anticonvulsivantes</li> <li>•Continuar medicación por miastenia</li> <li>•Omitir antiparkinsonianos por corto tiempo</li> </ul>
<b>Remedios herbarios</b>	OJO: OMITIR y recomendar omisión permanente

---

## REACCIONES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS EN EL PERIOPERATORIO

### Reacciones medicamentosas adversas en ciertos grupos demográficos

#### a. Mujeres mayores sometidas a cirugía

Las intervenciones quirúrgicas de emergencia y electivas aumentarán a medida que las mujeres viven más y mantienen estilos de vida activos. Con el envejecimiento y la menopausia, así como el aumento de las comorbilidades asociadas con la polifarmacia deben llevar a la optimización de sus condiciones médicas y el manejo de sus medicamentos. Otras consideraciones incluyen la evaluación del estado funcional y cognitivo, pues este puede empeorar agudamente con el aumento del uso de drogas en el perioperatorio. La mayor parte de la población geriátrica está integrada por mujeres que consumen medicamentos prescritos y no prescritos con un promedio aproximado de 14 o más drogas anualmente<sup>(31)</sup>.

Las mujeres serán intervenidas en 58% de todos los procedimientos realizados en cirugía. La posibilidad de que una mujer será operada aumenta con la edad y 75% de las realizadas en mujeres mayores de 80 a serán intervenidas por neoplasias malignas o sospecha de ellas y se estima que habrá un aumento de 45 % en la demanda de cirugía del piso pélvico<sup>(32-36)</sup>.

Las técnicas laparoscópicas y robóticas cada vez más usadas llevarán a una disminución de la morbilidad y tiempo de hospitalización<sup>(37)</sup>.

Finalmente hay varias publicaciones que demuestran diferencias entre los géneros en el contexto quirúrgico y por lo tanto influirán en el tratamiento del dolor postoperatorio:

- Las mujeres se recuperan más rápidamente de la anestesia que los hombres, pero si se administran analgésicos opioides como por ej morfina IV tardan más.
- La composición del cuerpo femenino puede tener un rol en cambios de la farmacocinética transdérmica, por ej retardo en la distribución de Fentanyl transdérmico.
- El ibuprofeno y la aspirina tienen mayor efecto analgésico en hombres pero el efecto del Ketorolac, Nubaina y opioides kappa es mayor en mujeres.

#### b. Hombres de 65 a 80 años

Otro grupo demográficamente diferente e importante es el de los ancianos entre 65 y 80 años, lo cual es cónsono con la mayor longevidad actual.

En un estudio realizado entre 2009 y 2010 en Canadá de 257 pacientes entre 65 y 80 años, sometidos a cirugía general de emergencia, 52% fueron hombres con un IMC promedio de 27<sup>(38)</sup>. Las enfermedades concomitantes estuvieron presentes en casi 95% de los pacientes incluidos, siendo hipertensión, cardiopatía isquémica y diabetes las más comunes. Del total, 93% recibieron al menos 1 medicación antes de su admisión. Los diagnósticos quirúrgicos más frecuentes fueron obstrucción intestinal 12%, colecistitis 10,5% e isquemia intestinal 8,6. La mortalidad fue 12, 5 y más de 50% tuvieron complicaciones intrahospitalarias. Es interesante que la edad cronológica o el número de comorbilidades en este estudio no se correspondió con la mortalidad.

#### Remedios Herbarios en el Perioperatorio

Estos son plantas consideradas como poseedoras de propiedades medicinales y aromáticas, y han sido usadas antes del advenimiento de la medicina científica en diferentes culturas. En las últimas décadas hemos visto un resurgimiento global del interés en la medicina herbaria (China) u otras medicinas alternativas (CAM, Medicina Ayurvedica, India). En la China esto fue el resultado de una política nacional para integrar la medicina tradicional china y la científica, pero esta última fue el resultado de la escasez de medicamentos y equipos como resultado de una guerra civil.

También en las civilizaciones occidentales algunos pacientes la usan porque se desilusionan de las formas complejas y caras que pueden fallar en la cura de enfermedades crónicas. En los Estados Unidos, en 2011 se midió un aumento de 380 % de estos productos. La Asociación Americana de Anestesiología recomendó la omisión de la ingesta de ellos por lo menos 2-3 semanas antes del acto quirúrgico. El problema es que son considerados y vendidos como suplementos dietéticos, y por ello no tienen los mismos standards y regulaciones de la industria farmacéutica.

A esto se agrega la información positiva de los medios, del internet y del fácil acceso de las medicinas herbarias, con la falsa creencia que son más seguras que los medicamentos científicamente probados y elaborados<sup>(39)</sup>.

Muchos pacientes no confiesan su uso y el médico debe preguntarlo siempre como parte de la anamnesis en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos pues tienen múltiples interacciones deletéreas y deben ser descontinuados. Un ejemplo de ello es el ajo, consumido tan frecuentemente en nuestro país con fines curativos. Tiene propiedades antiagregantes; se reportó en un anciano que tomaba 2 gramos de ajo por largo tiempo, un hematoma espinal espontáneo y en otro, sangramiento postoperatorio de resección prostática transuretral. Los estudios *in vitro* han demostrado que el ajo puede disminuir la formación de tromboxano y alterar el metabolismo del ácido araquidónico, así como aumentar el efecto de los AINES, aspirina, warfarina, heparina y otros<sup>(40)</sup>.

Se ha encontrado en diversos estudios que las mujeres son usuarias más frecuentes que los hombres de estos productos (62%) y en el Registro Español de Hepatotoxicidad se describieron una serie de casos producidos por el producto Herbalife<sup>(41)</sup>, en Israel 12 casos y en Suiza 10. De estos 22 pacientes, 5 presentaron falla hepática fulminante. Hasta 2007 habían sido publicados más de 30 casos de hepatotoxicidad secundaria a té verde (*Camellia Sinensis*) ingeridos con fines adelgazantes. Otros hepatotóxicos muy usados en Venezuela son la *Cáscara Sagrada*, *Valeriana* y *Senna*.

Tsen y cols mostraron que hasta un 32% de los pacientes evaluados en fase preoperatoria utilizaban suplementos dietéticos, productos herbales o ambos<sup>(42,43)</sup>.

### **Reacciones Medicamentosas adversas asociados a medicamentos de uso frecuente en el perioperatorio**

#### **Anticoagulantes**

Por lo frecuente de su uso en los pacientes quirúrgicos, representan una amplia gama de reacciones adversas y errores médicos, a pesar de la institución

de las historias electrónicas en los pacientes hospitalizados<sup>(44)</sup>. Un estudio reportó 6,5 RAM por cada 100 hospitalizaciones y estimó que 1/4 de esos eventos fué el resultado de errores médicos que pueden ser prevenidos y pueden ocurrir en diversos niveles del proceso de medicación, incluyendo prescripción, transcripción, entrega y administración<sup>(45)</sup>.

Los anticoagulantes más usados que incluyen la warfarina, heparina no fraccionada y de bajo peso molecular, fondaparinux, inhibidores directos de la trombina como argatroban, bivalirudin, and lepirudin, son las más implicadas en RAM de pacientes hospitalizados, especialmente en personas mayores y cardiopatas, lo cual influye en el resultado de sus cirugías y aumentan en forma importante en costo de las mismas.

### **Control de la glicemia perioperatoria en cirugía general**

La hiperglicemia perioperatoria se ha asociado con complicaciones postoperatorias en cirugía vascular, mastectomía, neurocirugía, cirugía espinal, trasplantes, cirugía colorectal, hepatobiliar y colecistectomía. La más antigua y extensa evidencia de esta asociación está en la cirugía cardíaca y en pacientes quirúrgicos de las unidades de terapia intensiva<sup>(46-49)</sup>. La hiperglicemia es común en los pacientes quirúrgicos y es cada vez más frecuente la identificación de la resistencia insulínica el día de la cirugía. Una glicemia mayor de 140 mg% está presente en hasta 40% de esos pacientes y 25% de ellos con más de 180 mg%. A pesar de esto, el monitoreo de la glicemia es muchas veces olvidado y la insulina no administrada en el momento necesario<sup>(50)</sup>. En un estudio realizado en la Universidad de Wasington, los autores encontraron que del total de 11.633 pacientes, aquellos que comenzaron a recibir insulina en el hospital tuvieron más complicaciones que los que ya eran diabéticos conocidos y recibían insulina previamente<sup>(51)</sup>.

### **Nefrotoxicidad**

Los agentes farmacológicos proveen utilidad diagnóstica y terapéutica, pero pueden lesionar el riñón. A continuación se resumen algunos ejemplos de las drogas más comúnmente usadas en el perioperatorio y que tienen potencial nefrotóxico (**Tabla 3**).

## REACCIONES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS EN EL PERIOPERATORIO

Puede ser interpretado falsamente como una filtración glomerular elevada, conduciendo a dosis inapropiadamente altas.

**Tabla 3. Nefrotoxicidad de Drogas Comúnmente Prescritas**

DROGAS	EFFECTOS NEFROTÓXICOS
<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>	Prevalencia:1-5% prostaglandinas, flujo plasmático renal, nefritis intersticial, necrosis papilar, hiperkalemia. HTA, hiponatremia, azoemia prerenal, necrosis tubular.
<b>ACE y Bloqueantes angiotensina</b>	No usar si estenosis bilateral o riñón único, depleción de volumen, concomitante con AINES, ciclosporina.
<b>Aminoglicósidos</b>	Prevalencia: 10-25%, dosis dependiente, túbulo.
<b>Sulfametoxazol-trimetoprim</b>	Inhibición túbulo proximal, nefritis intersticial (cristaluria) OJO: alcalinizar orina.
<b>Vancomicina</b>	Necrosis tubular aguda, tiempo de administración inadecuado.
<b>Ciprofloxacina</b>	Cristaluria, Insuficiencia renal aguda.
<b>Antifúngicos (anfotericina B)</b>	Altera permeabilidad de la membrana, vasoconstricción renal. trastornos electrolíticos, Acidosis tubular.

La menor cantidad de agua corporal total aumenta la concentración de la droga en el suero, y así, ambos factores pueden inducir niveles tóxicos de la droga.

- El riesgo de nefrotoxicidad aumenta tanto en la enfermedad renal aguda, como en la crónica. Por ejemplo los pacientes que reciben diuréticos o tienen vómitos o diarrea resultan en una depleción del volumen que los hace vulnerables a la toxicidad renal. Los portadores de IC o hepática con ascitis también son más susceptibles a la toxicidad de ciertos agentes.
- Algunas drogas tienen potenciales nefrotóxicos inherentes, por ejemplo en la sepsis con un volumen efectivo disminuido.

### Eventos adversos severos relacionados con los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones óseas y articulares por *Staphylococcus aureus* susceptible a Meticilina

Las entidades clínicas formadas por artritis séptica, osteomielitis y e infecciones de prótesis, son difíciles de tratar porque evolucionan crónicamente y frecuentemente las infecciones recurren<sup>(52,53)</sup>.

El *Staphylococcus aureus* es responsable de aproximadamente el 50% de los casos, particularmente por su gran habilidad para formar biopelículas lo cual hace tan difícil su tratamiento.

Por esta razón se ha recomendado que los cursos de tratamiento sean prolongados, a altas dosis y muchas veces combinados con otros antimicrobiales y por vía intravenosa. Es obvio que estos factores conjugados pueden ser causa de reacciones adversas y un riesgo de toxicidad<sup>(54)</sup>.

En un estudio francés retrospectivo, sus autores encontraron 200 pacientes con este diagnóstico, De los cuales 124 eran masculinos ( 62%), y la media de la edad 60,8 años. 103 pacientes eran mayores de 60 años. Las prótesis ortopédicas fueron 76. El tiempo de retardo promedio desde los síntomas hasta el diagnóstico fue 1,3 semanas, y 33 % fueron definidos como crónicos. La infección fue considerada hematógena en el 37%<sup>(55)</sup>.

Todos los pacientes fueron hospitalizados, 65,5% fueron operados y el tiempo medio total de terapia antimicrobiana fue de 24,6 semanas con vía IV por 7.4 semanas. El 45% (90 pacientes) tuvo al menos un efecto adverso relacionado con el antibiótico y por tratarse de un estudio retrospectivo, se consideró que podía haber un sesgo, por lo cual se analizaron solo 38 eventos en 30 pacientes. Los eventos leves fueron 16% y los moderados a severos 7,7%, sin diferencias entre la vía oral o la parenteral, pero esos eventos condujeron a la hospitalización en 60 % de ellos.

Los eventos severos no estuvieron asociados en este estudio con la edad ni el tratamiento prolongado. Los  $\beta$ lactámicos, especialmente las penicilinas antiestafilocócicas fueron los responsables de eventos adversos en la mayoría de los casos con la dosis diaria como un factor independiente. Ellas pueden causar nefritis intersticial alérgica, hepatitis dosis-dependiente, compromiso



biliar, neutropenia inmuno mediada, anemia hemolítica o trombocitopenia aguda<sup>(56,57)</sup>.

La rifampicina, en este estudio, produjo efectos adversos en pacientes obesos, probablemente debido a ajustes de dosis de acuerdo al peso corporal, por lo cual sería recomendable calcular la dosis de acuerdo al peso corporal ideal<sup>(58)</sup>.

Los clínicos deben estar pendientes del riesgo de RAM en los pacientes debilitados y mayores<sup>(59)</sup>.

### Referencias

- Vaishnava P. and Eagle K.A. The Yin and Yang of perioperative Medicine. *N Engl J Med* 2014; 370:1554-1555.
- Lynn KW .Make No Mistake! A Strategic Plan for Diagnostic Error. *Medscape Family Medicine Disclosures* .February 10, 2016.
- Wiener-Kronish JP , Fleisher L in Goldman´s L, Schafer AI (eds) *Cecil Medicine* 24 th ed, Chapter 440,; 2483 – 85. Elsevier.
- Apfelbaum J, Caplan R, Connis R, Epstein B, Nickinovich D, Warner M . Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Com. *Anesthesiology* 2011, 114:495–511.
- Cano FG, Rozenfeld S: Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica* 2009, 25(Suppl 3):S360–S372.
- Boeker EB, Boer M, Kiewiet JS, Lie-A-Huen L, Dijkgraaf MGW and Boermeester M A. Occurrence and preventability of adverse drug events in surgical patients: a systematic review of literature *BMC Health Services Research* 2013;13:36.
- Kennedy JM, Van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG: Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 2000, 49:353–362.
- Nanji KC; Patel A.; Shaikh S. Seger DL, Bates DW, Evaluation of Perioperative Medication Errors and Adverse Drug Events. *Anesthesiology*. 2016; 124(1):25-34.
- Bainbridge D, Martin J, Arango M, et al. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1075-1081.
- Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. *JAMA*. 2005;293:2918-2924.
- The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS, 2016.
- Farrell C, McConaghy P. Perioperative management of patients taking treatment for chronic pain. *BMJ* 2012;345:e4148. Review.
- Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. *JAMA*. 2005;293:2918-2924
- Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005;95:434-441.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225-235.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-1120.
- Schwartz LB, Sin Goldman´s L, Schafer AI (eds) *Cecil Medicine* 24 th ed, Chapter 261: 1634, Elsevier.
- Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;168:27-3.
- Lee KH, Ha YC, Lee YK, et al. Frequency, risk factors, and prognosis of prolonged delirium in elderly patients after hip fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2612–20.
- Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:864–72.
- Bartoc C, Frumento RJ, Jalbout M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the anti-inflammatory effects of ketamine in cardiac surgical patients. *J J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:217–22.
- Avidan MS, Fritz BA, Maybrier HR, et al. The Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments(PODCAST) study: protocol for an international multicentre randomized controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e005651.
- Reade , MC et al: Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium. *JAMA*. 2016;315(14):1460-1468.
- Singh H, Poluha W, Cheung M, et al. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD006268.
- Schilling D, Rosenbaum A, Schweitzer S, et al. Sedation with propofol for interventional endoscopy by trained nurses in high-risk octogenarians: a prospective, randomized controlled study. *Endoscopy*. 2009;41:295-298.
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA*. 2009;301:489-499.
- Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin*. 2009;25:451-469. A comprehensive review.
- Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:259-266. Consensus guidelines.
- Proctor WR, Chakraborty M, Chea LS, Morrison JC, Berkson JD, Semple K, Bourdi M, and Pohl L R. Eosinophils mediate the pathogenesis of halothane-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2012.
- Utrecht J Idiosyncratic drug reactions: current understanding. *Annu Pharmacol Toxicol* .2007. 147:513–539.
- Daly AK. Using genome-wide association studies to identify genes important in serious adverse drug reactions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012. 52:21–35.
- Akdis CA and Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* .2009 123:735–748.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002; 287:337–44. [PubMed: 11790213].
- Parker DY, Burke JJ, Gallup DG. Gynecological surgery in octogenarians and nonagenarians. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:1401–1403. [PubMed: 15167849].
- Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184:1496–503. [PubMed: 11408873].
- Turrentine FE, Wang H, Simpson VB. Surgical Risk Factors, Morbidity, and Mortality. Parker DY, Burke JJ, Gallup DG. Gynecological surgery in octogenarians and nonagenarians. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:1401–1403. [PubMed: 15167849].
- Menard JP, Mulfinger C, Estrade JP, et al. Pelvic organ prolapse surgery in women aged more than 70 years: a literature review. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008; 36:67–73. [PubMed: 18191607].
- Ben-Ami I, Vaknin Z, Schneider D, Halperin R. Perioperative morbidity and mortality of gynecological oncologic surgery in elderly women. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16:452–457.
- Lees MC, Merani S, Tauh K, Khadaroo RG. Perioperative factors

---

## REACCIONES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS EN EL PERIOPERATORIO

- predicting poor outcome in elderly patients following emergency general surgery: a multivariate regression analysis. *J can chir.* Vol 58, Nº 5, 2015:312 -316.
40. Cheng B, Hung CT, Chiu W. Herbal medicine and anaesthesia, Seminar Paper. *HKMJ* 2002;8:123-30.
  41. Pradhan SL, Pradhan PS. Ayurvedic medicine and anaesthesia. *Indian Anaesth.Æ.* 2011, Jul-Aug 55: 334-339 339.
  42. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J., Diago MC, et al: Hepatotoxicidad secundaria a “productos naturales”: análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* vol. 100. n.º 11, pp. 688-695, 2008.
  43. Franco Ruiz S, González Maldonado P. Los suplementos dietéticos y el anestesiólogo: resultados de investigación y estado del arte. *Revolombanesthesiol.* 2014;42(2):90-99.
  44. 7. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995; 274:29-34. [PubMed: 7791255].
  45. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med.* 2010; 362:1698-1707. [PubMed: 20445181].
  46. Piazza G, Nguyen TN, Cios D, Labreche M, Hohlfelder B, Fanikos J, Fiumara K, Goldhaber SZ. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med .* 2011 December ; 124(12): 1136-1142.
  47. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care.* 2011; 33:1783-1788. [PubMed: 20435798].
  48. Vriesendorp TM, Morelis QJ, Devries JH, et al. Early post-operative glucose levels are an independent risk factor for infection after peripheral vascular surgery. A retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 28:520-525. [PubMed: 15465374].
  49. Vilar-Compte D, Alvarez de Iturbe I, Martin-Onraet A, et al. Hyperglycemia as a risk factor for surgical site infections in patients undergoing mastectomy. *Am J Infect Control.* 2008; 36:192-198. [PubMed: 18371515].
  50. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006; 58:1066-1073. [PubMed: 16723885].
  51. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, et al. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care.* 1998; 21:246-249. [PubMed: 9539990].
  52. Kwon S , Thopson R, Dellinger P, David Yanez, Farrohi E , Flum D. Importance of Perioperative Glycemic Control in General Surgery: A Report From the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *AnnSurg* 2013; 257:8 -14.
  53. Lew DP, Waldvogel FA. 2004. Osteomyelitis. *Lancet* 364:369-379. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16727-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16727-5).
  54. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. 2010. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 375:846-855.
  55. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg, JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR, Infectious Diseases Society of America. 2013. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 56:e1- e25.
  56. Valour F , Karsenty J, Bouaziz A., Ader F, Tod M, Lustig S, Laurent F, et al on behalf of the Lyon BJI Study Group. Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, February 2014 Volume 58 Number 2:746-755.
  57. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. 2012. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials. *Expert. Opin. Drug Saf.* 11:381-399.
  58. Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. 1999. Incidence of betalactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch. Intern. Med.* 159:607-615.
  59. Pai MP, Bearden DT. 2007. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy.* 27:1081-1091.
  60. Dequito AB, Mol PG, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PM, Haaijer-Ruskamp FM, Kosterink JG. 2011. Preventable and nonpreventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf.* 34:1089-1100.