

Facultad de Ciencias
Sede Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

REVISTA COLOMBIANA
DE CIENCIAS QUÍMICO-FARMACÉUTICAS

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Departamento de Farmacia



REVISTA COLOMBIANA DE CIENCIAS QUÍMICO-FARMACÉUTICAS
Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia.
ISSN 0034-7418, Fax: 3165060, Cra. 30 No. 45-03, Bogotá, D. C., Colombia.
Correo electrónico: rcquifa_fbog@unal.edu.co
<http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcquifa>
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_serial&pid=0034-7418&rep=1
<https://scholar.google.com/citations?user=TvBT68sAAAAJ&hl=es>

Rector Universidad Nacional de Colombia: Ignacio Mantilla Prada, Ph. D.
Vicerrector Sede Bogotá: Jaime Franky Rodríguez, M. Sc.
Decano Facultad de Ciencias: Jaime Aguirre Ceballos, Ph. D.
Directora Departamento de Farmacia: Lucy Gabriela Delgado Murcia, Ph. D.
Director Área Curricular de Farmacia: Fleming Martínez Rodríguez, Ph. D.

Director-Editor Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas:
Fleming Martínez Rodríguez, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, correo electrónico:
fmartinezr@unal.edu.co

Comité Científico:

Alejandro Sonnik, Ph. D., Department of Materials Science and Engineering, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel.
Carlos Bregni, Ph. D., Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Juan M. Irache, Ph. D., Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, España.
Mario F. Guerrero, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
Mario G. de Carvalho, Ph. D., Departamento de Farmácia, Instituto de Ciências Naturais, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil.
Martha R. Fontanilla, Ph. D., Departamento de Farmácia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
Rubén H. Manzo, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
Victor Romanowski, Ph. D., Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Comité Editorial:

Abolghasem Jouyban, Ph. D., Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
Alvaro F. Jiménez-Kárriz, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
Diego F. Chiappetta, Ph. D., Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Fernão Castro Braga, Ph. D., Departamento de Produtos Farmacéuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.
María A. Peña, Ph. D., Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.
Marta Concheiro, Ph. D., National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A.
Paulo R. de Oliveira, Ph. D., Universidade Estadual do Centro-Oeste, Unicentro, Brasil.

Evaluadores:

Andrea Salazar, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Carlos A. Calderón, M. Sc., Ph. D. (C), Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D. C., Colombia.
Eduardo Lagomarsino, Ph. D., Departamento de Farmacia Clínica y Asistencial, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Fleming Martínez, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
Guillermo Torrado, Ph. D., Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.
Jorge A. Díaz, M. Sc., Ph. D. (C), Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
José Degrossi, Ph. D., Cátedra de Salud Pública y Higiene Ambiental, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
José J. López, M. Sc., Ph. D. (C), Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
Juan M. Astaiza, M. Sc., Departamento de Salud Animal, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia.
Marcela Moretton, Ph. D., Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Maria I. Moritz, Ph. D., Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Univesidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.
Reinaldo G. Sotomayor, M. Sc., Área de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química y Farmacia, Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

Asistente editorial: Anyeli A. Rivera, B. A.

Edición, armada electrónica e impresión: Proceditor Ltda., Bogotá.
Teléfonos: 757 9200. Fax: ext. 102.

Correo electrónico: proceditor@yahoo.es

contenidos publicados contribuyan al desarrollo e innovación de las ciencias farmacéuticas.

ÉTICA

La responsabilidad de lo expresado en cada artículo es exclusiva de los autores y no representa ni compromete posiciones de la revista ni del cuerpo editorial. Los contenidos publicados pueden reproducirse siempre que se cite la fuente respectiva. Esta revista sigue los lineamientos del COPE (Committee on Publication Ethics), que pueden ser consultados en <http://publicationethics.org/>

LICENCIA CREATIVE COMMONS



Todo el contenido de esta revista, excepto donde está identificado, está bajo una Licencia Creative Commons de atribución aprobada en Colombia. Consulte la normativa en http://creativecommons.org/?page_id=13 La totalidad de los números anteriores se encuentran disponibles en el sitio web: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcquifa>

VISIÓN

En pro de la difusión de las investigaciones, los contenidos de la *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* son de acceso libre, con ello se espera llegar a un número mayor de lectores, propiciando la consolidación de comunidades académicas. Además, se proyecta que los

Contenido

Polifarmacia en especies menores de clínicas veterinarias de la provincia de Heredia, en Costa Rica

Ramsés Alfaro-Mora, Mariana Loria-Granados, Dylan Camacho-Bogantes

5

Determinación de metales pesados en humos metálicos en ambientes informales de trabajo dedicados a la soldadura

Jorge Puello Silva, Glicerio León Méndez, Diana Gómez Marrugo,
Heidi Muñoz Monroy, Loraine Blanco Herrera

14

Actividad antibacteriana del extracto etanólico del peciolo de *Rheum rhabarbarum*

Nerlis Paola Pájaro, Clemente Granados Conde, Miladys Esther Torrenegra Alarcón

26

Caracterização química e citotoxicidade do óleo essencial do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*)

Paulo Roberto Barros Gomes, Victor Elias Mouchrek Filho, Waléria Ferreira Rabélo,
Alexandre Albuquerque do Nascimento, Hilton Costa Louzeiro,
Wellington da Silva Lyra, Maria Alves Fontenele

37

Cualificación y experiencia de los vendedores de droguería para la dispensación de amoxicilina en una comuna de Santiago de Cali, Colombia

Jobany Castro Espinosa, Luis Fernando Molineros

53

A detecção eletroquímica da lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente. Uma possibilidade teórica a ser avaliada

Volodymyr V. Tkach, Yana G. Ivanushko, Svitlana M. Lukanova, Marta V. Kushnir,
Sílvio C. de Oliveira, Ana P. Alves, Reza Ojani, Petró I. Yagodynets'

71

Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados

Álvaro Vallejos Narváez, Juan Camilo Calvache, María Paula Ávila, Sergio Iván Latorre,
Camilo Andrés Ruano, Jennifer Delgadillo, Helman Esteban Hernández,
Gina Paola Manosalva, Sindy Carolina Malaver, Paula Alejandra Torres,
Guillermo Eduardo Bernal, Andrea Tovar, Laura Marcela Caicedo

86

Mejores trabajos de grado de la carrera de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia durante el segundo semestre de 2017

105



Polifarmacia en especies menores de clínicas veterinarias de la provincia de Heredia, en Costa Rica

Ramsés Alfaro-Mora*, Mariana Loria-Granados, Dylan Camacho-Bogantes

Escuela de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Latina de Costa Rica, 100 metros norte y 25 este de Muñoz y Nanne, San Pedro de Montes de Oca, Costa Rica.

* Correo electrónico: ramses.alfaro@ulatina.net

Recibido para evaluación: 29 de mayo de 2017

Aceptado para publicación: 17 de noviembre de 2017

RESUMEN

Las interacciones farmacológicas son el resultado de la administración conjunta de varios medicamentos. El presente trabajo tuvo como objetivo identificar las poblaciones animales que poseen mayor exposición a la polifarmacia en clínicas veterinarias ubicadas en zonas urbanas de la provincia de Heredia, en Costa Rica; así como el reporte de las principales interacciones farmacológicas registradas en estas. Se encontró que la especie canina es la que acude con mayor frecuencia a consulta y, a su vez, es la que se expone con mayor frecuencia a la polimedication, trayendo consigo mayor probabilidad de interacciones medicamentosas. Las principales interacciones documentadas son con antifúngicos, antiinflamatorios, glucocorticoides y antibacterianos.

Palabras clave: interacción farmacología, polifarmacia, veterinaria, población animal, caninos.

Summary

Polypharmacy in minor species of veterinary clinics in the province of Heredia in Costa Rica

Drug interactions are the result of co-administration of several drugs. The present study aimed to identify the animal populations that have the greatest exposure to

polypharmacy in veterinary clinics located in urban areas of the province of Heredia, Costa Rica, as well as the report of the main pharmacological interactions registered in these. It was found that the canine species is the one that comes more frequently to consultation and in turn is the one that is exposed more frequently to the polymerization, and this brings with it greater probability of drug interactions. The main documented interactions are with antifungals, anti-inflammatories, glucocorticoids, and antibacterials.

Key words: Drug interaction, polypharmacy, veterinary, animal population, canine.

INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacológicas son modificaciones del comportamiento de un fármaco, cuando este se administra en conjunto con otro u otros [1, 2]. En medicina veterinaria existe una carencia de datos estadísticos referentes a la presencia de interacciones de los diferentes principios activos recomendados en la práctica clínica diaria. Al igual que en la medicina humana, los medicamentos de uso veterinario han ido en aumento como consecuencia de la introducción de nuevos registros de producto, que cuentan con moléculas novedosas o, en muchos de los casos, a consecuencia de las mezclas de algunos ya existentes.

A pesar de la amplia investigación y conocimiento que se tiene sobre los efectos indeseados de una droga individualmente, cuando esta se emplea en combinación se percibe un descuido por la mayoría de los profesionales en salud, quienes muchas veces no relacionan la modificación que se puede dar en el comportamiento de los principios activos al darse en algunas mezclas específicas [2].

Las interacciones medicamentosas se pueden clasificar en dos grandes grupos: aquellas de tipo farmacocinético, en donde la causa de la interacción se relaciona con la afectación de la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de uno de los fármacos involucrados a consecuencia de la acción de otro; y aquellas de tipo farmacodinámico, donde la causa está relacionada con el mecanismo de acción de los principios activos, como es el caso de situaciones donde se presenta sinergismo o algunos antagonismos farmacológicos o fisiológicos [1, 3].

Las interacciones farmacológicas forman parte de los problemas más frecuentes relacionados con medicamentos y es necesario que estas sean estudiadas en su epidemiología, así como en las estrategias adecuadas para combatirlas [4].

El propósito del presente trabajo consiste en identificar las poblaciones animales que poseen mayor exposición a polifarmacia en clínicas veterinarias, para especies menores, ubicadas en zonas urbanas de la provincia de Heredia, en Costa Rica, así como la identificación de las principales interacciones farmacológicas registradas en estas.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal de período, con carácter descriptivo, en el que se hizo un muestreo por conveniencia en cuatro clínicas veterinarias ubicadas en distintos cantones de zonas urbanas de la provincia de Heredia, en Costa Rica. Se tuvo acceso a 604 expedientes clínicos de pacientes que consultaron en el período, desde el primero de marzo al treinta de abril de 2016, los cuales se encontraban almacenados en el *software* QVET 9.0.102. Se tuvo como criterio de exclusión todos aquellos registros de pacientes que no consumieran medicamentos o solo estuvieran medicados con uno; también se eliminaron aquellos que tuviesen como única recomendación el uso exclusivo de productos naturales y donde solo se aplicaran vacunas. El criterio de inclusión tomó en cuenta todos los expedientes de animales de especies menores donde se prescribieran dos o más productos. Se analizaron los datos y se identificaron las especies tratadas y se buscó en la literatura las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas reportadas para los fármacos prescritos a cada sujeto. Además, se identificaron las vías de administración utilizadas para los diferentes principios activos, de mayor prescripción. Para esto se tomaron en cuenta los principios activos presentes en las diferentes formulaciones, ya que algunas poseían más de uno. La evaluación se realizó mediante la búsqueda manual de interacciones reportadas en los libros “Veterinary drug handbook, 8^a edición” [5] y “Drug information handbook, 21^a edición” [6], y a través de la base de datos DrugBank versión 5.0.

El análisis estadístico de tipo descriptivo se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 22. Para el análisis de resultados se calculó la distribución de porcentajes de todas las variables consideradas en el estudio.

RESULTADOS

De los 604 expedientes consultados, solo 116 registros (19,37%) cumplían con los criterios establecidos para ser tomados en cuenta en el estudio. Las especies incluidas en

estos 116 registros y su representación porcentual se observan en la figura 1, siendo la especie canina la que representa el mayor porcentaje de consultas (83,6%).

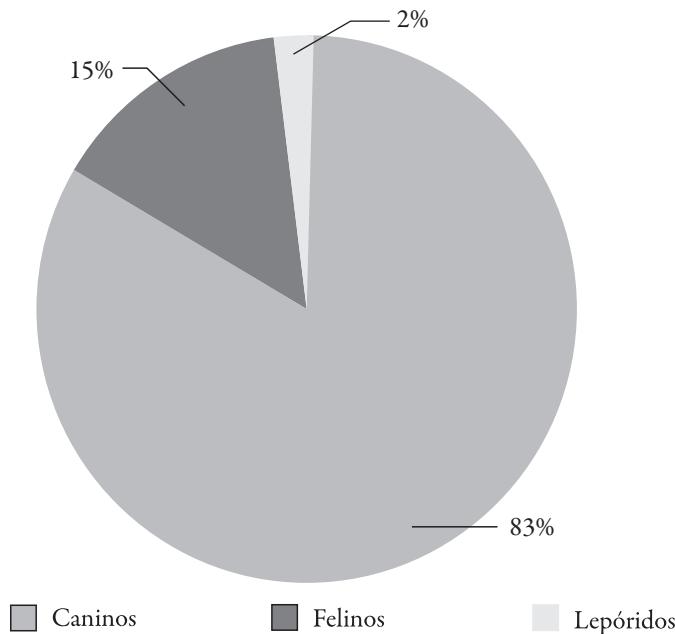


Figura 1. Distribución de especies animales polimedicadas atendidas en clínicas veterinarias de Heredia, Costa Rica.

En 25 pacientes se detectaron interacciones (21,6%); de estas, las principales categorías farmacológicas en las que se presentaron se enumeran en la tabla 2, siendo el grupo de los AINE el que se relacionó con mayor cantidad de interacciones, ya que se encontraron terapias que combinaban distintos AINE, o los AINE con glucocorticoides.

Como se observa en la tabla 1 de los 116 registros, los principios activos que más se prescribieron son los de la categoría antibiótica y antiinflamatorios.

Tabla 1. Principios activos prescritos y vía de administración, en clínicas veterinarias de Heredia, Costa Rica.

Principio activo	Vía de administración	Frecuencia de uso (%)
Carprofeno	VO	19,7
Amoxicilina	VO	17,2
Amoxicilina LA	IM	13,8
Omeprazol	VO	12,9
Cefovencin	SC	8,6
Enrofloxacino	VO	8,6
Meloxicam	VO	8,6
Prednisolona	VO	7,8
Loratadina	VO	7,8

VO: vía oral; IM: intramuscular; SC: subcutáneo.

Tabla 2. Principales categorías farmacológicas relacionadas con interacciones medicamentosas en caninos y felinos.

Categoría	Interacción	Tipo de interacción	Vía de administración	Frecuencia de la interacción farmacológica
Glucocorticoides	Glucocorticoide-AINE	Farmacodinámica	VO	32%
Antifúngicos	Antifúngico-Glucocorticoide	Farmacocinética	VO y VT	24%
AINE	AINE-AINE	Farmacocinética	VO	16%
Antibacterianos	Amoxicilina-Amoxicilina	Farmacocinética	VO y IV	12%
Otros		Varios	Varios	16%

VO: vía oral; VT: vía tópica; IV: intravenosa.

Nota: se excluyen los lepóridos, ya que en estos no se detectaron interacciones de interés farmacológico.

DISCUSIÓN

Las interacciones farmacológicas en ciencias veterinarias, así como la frecuencia con la que estas ocurren son un área carente de información. En muchas ocasiones, esto podría ser atribuído a la escasez de programas de farmacovigilancia establecidos en este campo o la falta de profesionales especializados tanto del gremio veterinario como farmacéutico.

Al realizar un análisis de los datos obtenidos a partir del estudio, se puede observar como tan solo una quinta parte del total de consultas registradas en las clínicas veterinarias evaluadas conllevan la recomendación de más de un medicamento. Esto puede ser evidencia de un escaso arsenal terapéutico, así como también se podría atribuir al hecho de que la mayoría de las consultas terminan en recomendación de mostrador (no registradas), donde se incluyen otros artículos no medicamentosos; asimismo, es posible que una gran parte de la afluencia de pacientes llegue solo a vacunación.

Es determinante precisar que la mayor cantidad de mascotas que están polimedicadas son de la especie canina, ya que es esta la que más comúnmente se utiliza como animal de compañía, así como también es la que asiste con mayor frecuencia a la consulta veterinaria, dato que concuerda con lo observado por Henao y colaboradores [7]. Esto nos dice hacia donde debe enfocarse el estudio por parte del personal veterinario, en referencia a esta área de creciente importancia dentro de la farmacología.

Dentro de las principales categorías farmacológicas relacionadas con interacciones encontramos a los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), siendo estos los de mayor prescripción, junto con los antibióticos. Se encontraron registros en los que se administraban de forma conjunta mezclas de principios activos como carprofeno, meloxicam o dipirona, y en algunos casos, estos junto con un glucocorticoide. Un AINE como el carprofeno está considerado uno de los más seguros en perros; pero a pesar de ello, aquí cabe anotar que, en 1998, de 3.628 reportes de efectos adversos recibidos por el Centro de Medicina Veterinaria de la FDA, el 39% de estos estaban relacionados con el uso de este antiinflamatorio y de estos, 13% terminaron en sacrificio, siendo un dato semejante al que se ha visto con el piroxicam [8, 9]. Los AINE, como los glucocorticoides, son ampliamente reconocidos por sus efectos adversos de origen gastrointestinal (GI), tanto en gatos como en perros, a consecuencia de la baja producción de PGE₂ a nivel gástrico [10-13]. Además de los problemas de tipo GI, también existen reportes de disminución de la filtración glomerular, sangrados y exfoliación del epitelio tubular renal, estando muchos de estos ligados al uso de los AINE como ketoprofeno y meloxicam con prednisolona [14]. A pesar de que la combinación

podría presentar ciertas ventajas, debe valorarse correctamente el riesgo/beneficio de su utilización [10].

También se observó la indicación conjunta de un mismo principio activo por diferentes vías de administración (parenteral-oral), como lo es en el caso de amoxicilina, un antibiótico beta-lactámico, que normalmente no se relaciona con efectos adversos graves, pero puede generar hipersensibilidad y reacciones gastrointestinales como anorexia, vómito y diarrea, y en el peor escenario, neurotoxicidad relacionada con el tiempo de uso y la dosis [5, 6].

El uso conjunto de azoles, como el ketoconazol y miconazol, con diferentes glucocorticoides, puede llevar a que las concentraciones plasmáticas del corticoide se eleven, ya que se ve afectado el metabolismo del último [5, 15]. En casos como este, es importante tener en claro si es justificable la mezcla y el tiempo de uso, ya que los corticoides utilizados por períodos prolongados se relacionan con estados hipertensivos, inmunosupresión, Cushing y estados de predisposición a diabetes con relación al tipo de glucocorticoide [16-18].

CONCLUSIONES

En conclusión, según los datos aportados por el grupo de estudio, la especie canina es la que se atiende principalmente en las clínicas veterinarias para especies menores que fueron evaluadas en la provincia de Heredia, Costa Rica, y, en consecuencia, esta es la que se ve especialmente expuesta a polifarmacia. Las principales interacciones detectadas son el resultado del uso de fármacos de tipo antiinflamatorio con un potencial efecto gastrolesivo, así como también la presencia de combinaciones de productos con el mismo principio activo y las mezclas de antifúngicos con glucocorticoides. Además, existe un porcentaje elevado de uso de antibióticos, siendo los beta-lactámicos los que se relacionan con mayor posibilidad de sobredosis por mezcla del mismo principio activo por diferentes vías. El estudio de las interacciones farmacológicas cada día toma más importancia, por lo que es necesario que exista personal veterinario y farmacéutico capacitado en esta área.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. A. Linares-Borges, P.M. Milián-Vázquez, L. Jiménez-Fernández, J.M. Chala-Tandón, H. Alemán-Aguilar, B.Y. Betancourt-Rodríguez, J.M. Rodríguez-Muñiz, L. Martín-García, Interacciones medicamentosas, *Acta Farm. Bonarense*, **21**(2), 139-148 (2002).
2. D. Bista, S. Palaian, P. Shankar, M. Prabhu, R. Paudel, P. Mishra, Understanding the essentials of drug interactions: A potential need for safe and effective use of drugs, *Kathmandu Univ. Med. J.*, **4**(3), 421-430 (2006).
3. R.E. Fontenele-Lima, S.H. de Bortoli-Cassiani, Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitaria, *Rev. Latino-Am. Enfemag.*, **17**(2), 222-227 (2009).
4. A.M. Ramos Cedeño, P.M. Milián-Vázquez, J.L. Fonseca-León, E.M. Quirós, Determinación de polifarmacoterapia en pacientes geriátricos de un consultorio del médico de la familia en Cienfuegos, *Rev. Cubana Farm.*, **34**(3), 170-174 (2000).
5. D.C. Plumb, “Veterinary drug handbook: Pocket”, 8th ed., Wiley-Blackwell, Stockholm, 2015.
6. C.F. Lacy, L.L. Armstrong, M.P. Goldman, L.L. Lanc, “Drug information handbook”, 21st ed., American Pharmacists Association, Lexicomp, Hudson (Ohio), 2012.
7. S. Henao-Villegas, C.P. Tojancí-Duque, C.M. Yepes-Chavarriaga, A. Úsuga-Suárez, Análisis retrospectivo de los registros clínicos del Centro de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES 2004-2009, *Rev. CES, Med. Vet. Zootecn.*, **5**(2), 61-68 (2010).
8. I. Lizárraga-Madrigal, H. Suman-López, F. Castillo-Alcalá, Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: uso potencial en perros, *Veterinaria México*, **33**(3), 285-307 (2002).
9. A. Debunne, C. Vervaet, J.-P. Remon, Development and *in vitro* evaluation of an enteric-coated multiparticulate drug delivery system for the administration of piroxicam to dogs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **54**, 343-348 (2002).
10. B. Kukanich, T. Bidgood, O. Knelsl, Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs, *Vet. Anaesth. Analg.*, **39**(1), 69-90 (2012).

11. B. Monteiro-Steagall, P. Steagall, B. Lascelles, Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs, *J. Vet. Intern. Med.*, **27**(5), 1011-1019 (2013).
12. C. Rohrer, R. Hill, A. Fischer, L. Fox, M. Schaer, P. Ginn, J. Casanova, C. Burrows, Gastric hemorrhage in dogs given high doses of methylprednisolone sodium succinate, *Am. J. Vet. Res.*, **60**(8), 977-981 (1999).
13. M.G. Papich, An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals, *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, **38**(6), 1243-1266 (2008).
14. P. Dowling, Corticosteroid and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions, *NAVC Clinician's Brief*, 89-92 (2011). URL: <https://www.cliniciansbrief.com/article/corticosteroid-nonsteroidal-antiinflammatory-drug-interactions>.
15. F. Paredes, J.J. Roca, Principales interacciones de los antifúngicos tópicos y sistémicos, *Farmacoterapia*, **21**(1), 82-87 (2002).
16. E. Rozanski, Steroid therapy, *NAVC Clinician's Brief*, 80-82 (2010). URL: <https://www.cliniciansbrief.com/article/steroid-therapy>.
17. I. Saigí-Ullastre, A. Pérez-Pérez, Hiperglucemia inducida por glucocorticoides, *Sem. Fund. Esp. Reumatol.*, **12**(3), 83-90 (2011).
18. US Pharmacopeia 31, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, 2008, pp. 1-34.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

R. Alfaro-Mora, M. Loria-Granados, D. Camacho-Bogantes, Polifarmacia en especies menores de clínicas veterinarias de la provincia de Heredia, en Costa Rica, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(1), 5-13 (2018).

Determinación de metales pesados en humos metálicos presentes en ambientes informales de trabajo dedicados a la soldadura

Jorge Puello Silva¹, Glicerio León Méndez², Diana Gómez Marrugo³, Heidi Muñoz Monroy, Loraine Blanco Herrera

Grupo de investigación CIPTEC, Facultad de Ingeniería, Fundación Universitaria Tecnológico de Comfenalco, Cra. 44 D No. 30A - 91, Cartagena de Indias, Colombia.

¹Correo electrónico: puellosj@tecnocomfenalco.edu.co

²Correo electrónico: gleon@tecnocomfenalco.edu.co

³Correo electrónico: dgomez@tecnocomfenalco.edu.co

Recibido para evaluación: 7 de junio de 2017

Aceptado para publicación: 22 de noviembre de 2017

RESUMEN

La industria metalmecánica, en especial los procesos de soldadura, es una de las de mayor actividad económica a escala mundial. La transformación y unión de piezas metálicas se emplean en muchas actividades laborales, por ejemplo, la construcción. La soldadura genera alto grado de riesgo a la salud de los trabajadores debido a la emisión de humos metálicos, los cuales poseen una variada composición y concentración de metales tanto pesados como no pesados. Otros factores de riesgo son el tiempo de exposición y las condiciones higiénicas de los lugares de trabajo, los cuales pueden influenciar para que estos efectos sean agudos o crónicos. Algunos de estos abarcan desde afecciones locales como dolores, fatigas, fiebre, hasta esterilidad y, en caso grave, aumenta el riesgo de padecer de cáncer. Con el fin de establecer el riesgo de exposición a metales, este estudio exploratorio evaluó las concentraciones de arsénico (As), cromo (Cr), manganeso (Mn) y plomo (Pb) en 15 empresas en ambientes dedicadas a la soldadura. Como resultado se hallaron valores elevados de Pb, en 13 lugares justo por debajo del valor límite umbral (TLV) de 0,05 mg Pb/m³ de aire y dos por encima del mismo. Mientras que para el Mn, los valores hallados se encuentran por debajo de su TLV (0,2 mg/m³), y los niveles de As y Cr se encuentran muy

por debajo de los permitidos. Aun así, la variedad de metales y sus concentraciones en el aire pueden generar posibles afecciones a la salud a mediano y largo plazo. Por lo anterior, se evidencia un inminente riesgo para la salud de los trabajadores dedicados a la soldadura expuestos por los efectos individuales o combinado de los metales inhalados en sus humos.

Palabras clave: metales pesados, soldadura, salud, seguridad ocupacional.

Summary

Determination of heavy metals in metal fumes present in informal work environments dedicated to welding

Metalworking industry, especially welding processes, is one of the most economically active in the world. Transformation and joining of metal parts are used in many labor activities, for example, construction. Welding generates a high degree of risk to workers' health. Due to emission of metallic fumes, which have a varied composition and concentration of both heavy and non-heavy metals. Other risk factors are exposure time and hygienic conditions of workplace, which may influence whether these effects can be acute or chronic. Some affections could be local conditions such as pain, fatigue, fever, to sterility and in serious cases increases the risk of cancer. In order to establish the risk of exposure to metals, this exploratory study evaluated the concentrations of Arsenic (As), Chromium (Cr), Manganese (Mn) and Lead (Pb) in 15 companies in environments dedicated to welding. As a result, elevated Pb values were found at 13 sites just below the threshold limit value (TLV) of 0.05 mg Pb/m³ of air and 2 above it. Mn values found correspond to below their TLV (0.2 mg/m³). Levels of As and Cr are well below those allowed. Even so, the variety of metals and their concentrations in the air can generate possible health conditions in the medium and long term. For all of the above reasons, there is an imminent risk to the health of welding workers because of individual or combined Metals effects inhaled in fumes.

Key words: Heavy metals, welding, health, occupational safety.

INTRODUCCIÓN

La soldadura es el proceso de unión permanente de dos o más materiales juntos, generalmente metales, por calor o presión o ambos. Cuando se calienta, el material alcanza el estado fundido y se puede unir junto con o sin añadir materiales de relleno adicionales. Se pueden utilizar muchas fuentes de energía diferentes para la soldadura incluyendo llamas de gas, arcos eléctricos, resistencia eléctrica, láseres, haces de electrones, fricción, baños de metales fundidos y ultrasonidos. La soldadura es una actividad potencialmente peligrosa y se requieren precauciones para evitar electrocución, incendio y explosión, quemaduras, descargas eléctricas, daño visual, inhalación de gases y vapores venenosos y exposición a la radiación ultravioleta intensa [1].

Establecer los diferentes riesgos asociados a la soldadura es una tarea muy compleja y difícil, debido a que en la actualidad no se poseen datos consolidados por las agencias gubernamentales; pero su impacto en la productividad y la economía es tal que según la Comisión Sueca de la Soldadura, estima que solo en Europa 750.000 trabajadores están dedicados de tiempo completo, mientras que en los Estados Unidos hay alrededor de 380.000 trabajadores [2], excluyendo aquellas economías que tienen una indeterminada cantidad de trabajadores en condiciones de seguridad e higiene inciertas, tales como China, India y muchos países emergentes.

Algunos reportes de enfermedades asociadas incluyen fiebre del soldador [3], siderosis [4], susceptibilidad a la neumonía [5] y, en menores proporciones, asma [6], cáncer pulmonar [7, 8] y también se ha relacionado con el desarrollo del mal de Parkinson [9]; mientras otros estudios confirman la prevalencia de bronquitis crónica en trabajadores, aunque no es una condición general.

Para los procesos de soldadura se usan diversas tecnologías, las cuales tienen en común el empleo de metales para unir las piezas, tales como Cd, Cr, Ni, Mn, Pb, entre otros. Durante dicha unión se forman humos, que varían su composición química y, por tanto, las propiedades fisicoquímicas de estos, de acuerdo con los materiales empleados. En este material emitido, se pueden hallar partículas muy finas y hasta nanopartículas [10] que pueden generar serias afecciones a la salud, de forma individual o conjunta [11]. Teniendo en cuenta lo anterior, este estudio exploratorio plantea las mediciones de metales como Pb, Mn y Fe. Dado que son los metales más empleados en las diferentes aleaciones.

METODOLOGÍA

Selección de la muestra

Se planteó un muestreo por conveniencia donde se seleccionaron 15 empresas, estas tuvieron como característica en común dedicarse a la soldadura en el sector El Bosque, en la ciudad de Cartagena de Indias.

Toma de muestra

Las muestras se tomaron, se trataron, se almacenaron y se transportaron en las condiciones establecidas por la OSHA (Occupational Health and Safety Administration), método ID-125G. Se emplearon filtros de membrana de éster de celulosa (MEC), de 37 mm de diámetro y de 0,8 μm de tamaño de poro, portafiltros de 37 mm de diámetro, de plástico transparente de poliestireno, y una bomba portátil con un caudal exactamente conocido de 2 litros por minuto, en la recolección de las muestras de humos metálicos de soldadura [12].

Análisis de metales

Se trataron las muestras bajo digestión ácida con HNO_3 . Los metales disueltos se leyeron por absorción atómica (AA), según OSHA ID-125G.

Análisis estadístico

Todos los ensayos se realizaron por triplicado. Los resultados se expresaron como la media \pm DE (desviación estándar). Las diferencias significativas se determinaron mediante el análisis con Anova seguido del test de Dunnett, o según el caso. Los valores de $^{**}p < 0,01$ y $^{*}p < 0,05$ contra un control se considerarán significativos. Para la organización de los datos se empleó la hoja de cálculo MS Excel 2010 y para los análisis estadísticos, el paquete GraphPad Prism V6.00 para Windows.

RESULTADOS

En la figura 1 se identifican los niveles de Pb en los sitios laborales dedicados a la soldadura. Se encontró que de las 15 empresas evaluadas, dos sobrepasan los límites permitidos. Cabe resaltar que la ACGIH (Association Advancing Occupational and Environmental Health) considera como valor límite umbral, TLV (*threshold limit value*), para plomo 0,05 mg Pb/m³ de aire, para jornadas de 8 horas diarias y 40 horas semanales [9-11].

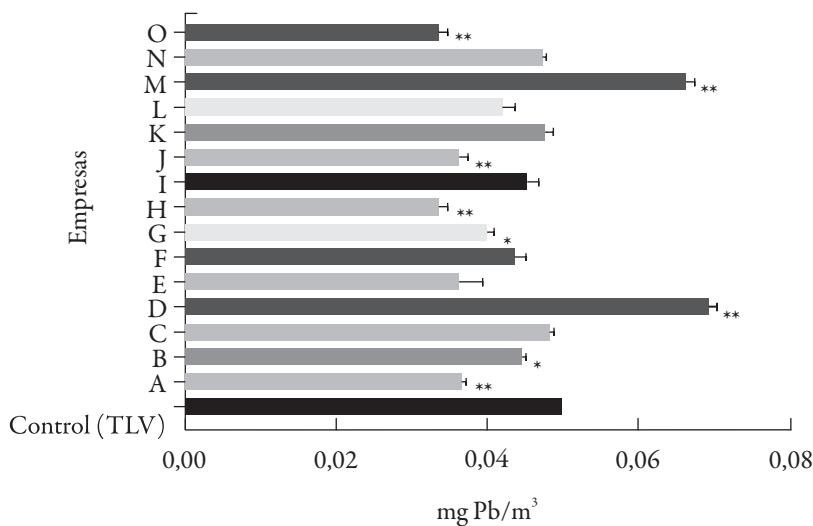


Figura 1. Concentraciones de plomo, en mg/m^3 por empresas informales dedicadas a la soldadura. Diferencias significativas comparadas con el control, $*p > 0,05$ y $**p < 0,01$, One-Anova, test de Dunnett's.

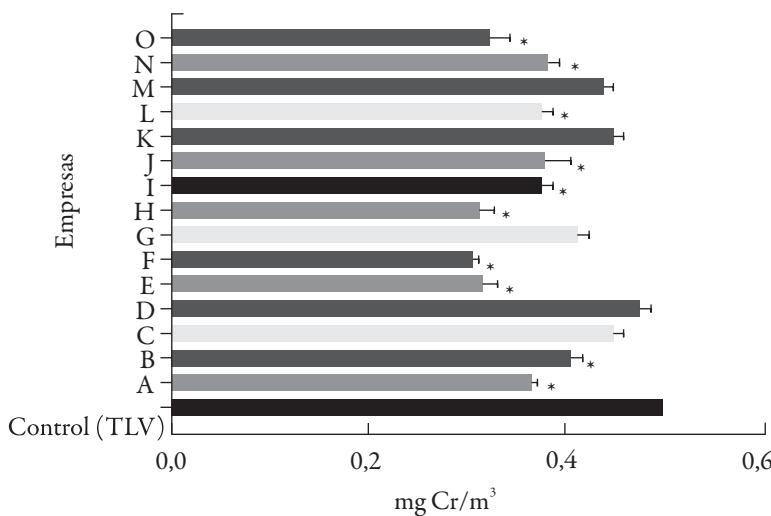


Figura 2. Concentraciones de cromo, en mg/m^3 por empresas informales dedicadas a la soldadura. Diferencias significativas comparadas con el control, $*p > 0,05$ y $**p < 0,01$, One-Anova, test de Dunnett's.

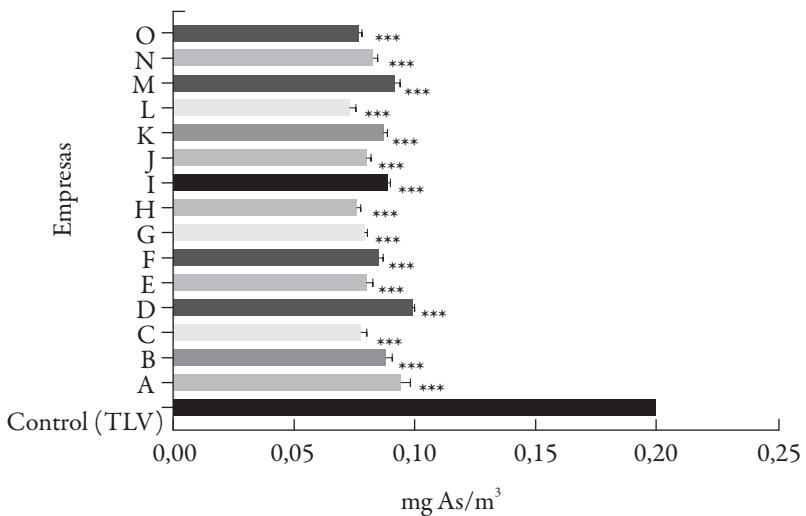


Figura 3. Concentraciones de arsénico, en mg/m^3 por empresas informales dedicadas a la soldadura. Diferencias significativas comparadas con el control, $*p > 0,05$ y $**p < 0,01$, One-Anova, test de Dunnett's.

Los valores de As en las muestras de aire en todas las empresas se encuentran por debajo de los niveles de exposición de una jornada laboral de 8 horas, cuyo TLV es de $0,20 \text{ mg/m}^3$.

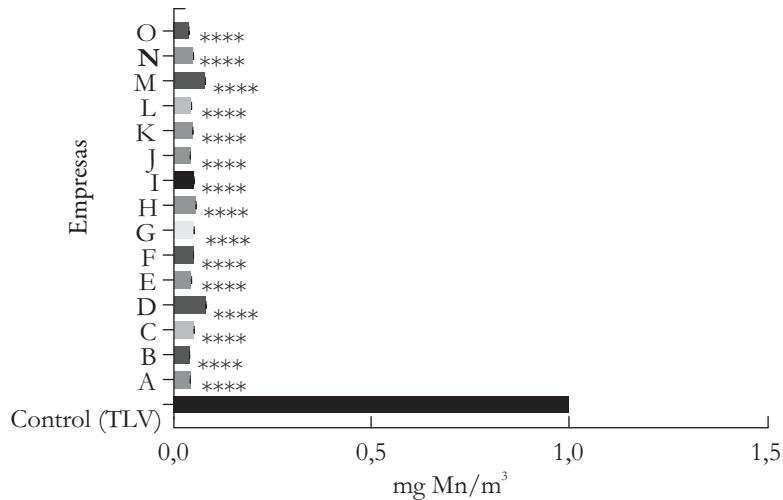


Figura 4. Concentraciones de manganeso, en mg/m^3 por empresas informales dedicadas a la soldadura. Diferencias significativas comparadas con el control, $*p > 0,05$ y $**p < 0,01$, One-Anova, test de Dunnett's.

Por último, los valores de Mn se encuentran por debajo tanto del valor de TLV como de la concentración de los demás metales estudiados.

DISCUSIÓN

De acuerdo con el análisis realizado a los diferentes metales presentes en el humo metálico, solo el Pb se encuentra en niveles peligrosamente altos (en 13 empresas están por debajo y en dos en niveles superiores al TLV establecido). Este alto valor de concentración puede deberse al plomo que es empleado en la soldadura como material de recubrimiento debido a su bajo punto de fusión y maleabilidad [13].

El mayor riesgo de exposición al Pb es por inhalación. Este metal posee una gran variedad de enfermedades asociadas a su exposición. Se ha establecido que el plomo puede ocasionar daños al sistema nervioso y los riñones, anemia, infertilidad en hombres, hipertensión arterial, cáncer cerebral [14] y temblores [15]. También se ha demostrado que tiene la capacidad de aumentar la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), causando aumento del estrés oxidativo y llevando la peroxidación de lípidos [16]. Por otro lado, puede causar disrupción del metabolismo de la célula al tener la capacidad de reemplazar cationes metálicos Ca^{+2} , Mg^{+2} , Fe^{+2} y Na^{+} en sistemas biológicos dado el mecanismo iónico del Pb [17]. Es por ello por lo que se debe establecer un plan que permita mejorar las condiciones laborales con el fin de minimizar el riesgo de exposición.

Por otro lado, el Mn se encuentra en la industria metalmecánica en los aceros dulces y en aleaciones con el fin de mejorar sus propiedades metalúrgicas de estos al neutralizar la presencia de azufre y prevenir la entrada de oxígeno en el metal fundido [18]. Al momento de realizar la soldadura se pierde, aproximadamente, el 15% de Mn del electrodo, pasando a formar parte del humo metálico, en el cual la presencia de compuestos de Mn puede variar desde el 0,2% hasta el 10%, dependiendo de la tecnología y del electrodo usado [19, 20]. De acuerdo con lo anterior, en este estudio los niveles en promedio no superaron el 0,1% de la concentración en el aire respirado. Aunque los valores están por debajo de los límites permisibles, el Mn debe monitorearse, puesto que su inhalación altera la homeostasis de hierro provocando que la medición de Mn realizada en la sangre de los trabajadores sea diferente que en los tejidos diana [21]. La exposición crónica al Mn se ha visto asociada con diferentes condiciones, como la fiebre del soldador, la enfermedad de Parkinson, la astenia, el dolor torácico, el vómito y el daño renal [22].

Cromo total

Las especies químicas de Cr más usuales son el Cr (III) y el Cr (VI), siendo esta última tóxica para los humanos [23]. Se ha establecido que el nivel de exposición de Cr (VI) por inhalación no debe superar los 0,001 mg Cr (VI)/m³ [22] en un máximo de 10 horas. Este estudio solo cuantificó el Cr total y no se discriminó si estaba en estado de oxidación (III) o (VI). Para esto, se debe recurrir a análisis más especializados que hoy se están llevando a cabo. Aun así, los valores de Cr total son altos, aunque no superan el TLV permitido para este en una jornada laboral. Este valor puede deberse a este elemento que es ampliamente utilizado en la metalurgia para mejorar la resistencia a la corrosión y brindar el característico color brillante; sin embargo, su uso indiscriminado genera un aumento significativo en la polución de cromo afectando el ambiente y las especies vivas [24].

No cabe la menor duda de que la soldadura es una de las mayores causas de contaminación del aire dentro de la planta. La industria de la soldadura, las organizaciones de la salud y las autoridades gubernamentales están preocupándose cada vez más por los efectos del vapor y el humo de las soldaduras en el trabajo; por lo cual, la monitorización humana se ha convertido en una herramienta del máximo interés en el campo de la salud ambiental y ocupacional, para la evaluación del grado de exposición a sustancias nocivas en la salud de la población general y trabajadora [25]. En el caso concreto de la exposición a metales pesados, como el Cr, la monitorización cumple un papel fundamental en el establecimiento de límites ocupacionales y ambientales, aportando a la reducción de la exposición, así como evitando efectos perjudiciales sobre la salud [25-27].

Arsénico

El nivel de arsénico (As) determinado se encuentra por debajo del TLV para las 15 empresas estudiadas. En promedio, las medidas no superan los 10 mg/m³ de aire respirado, lo cual no pone en riesgo inmediato la salud de los trabajadores. Este caso es muy similar al Mn, donde los valores están por debajo de los TLV, pero la toxicidad del arsénico es elevada: este se absorbe en el organismo y se almacena principalmente en el hígado, riñón, corazón y pulmón; cantidades más bajas son almacenadas en el músculo y el tejido nervioso; a este metal se le considera como un carcinógeno, sobre todo relacionado con cáncer de pulmón, riñón, vesícula biliar y piel [28, 29]. El arsénico se deposita en las uñas, cabello y piel uniéndose a los grupos sulfhidrilos de la queratina, siendo estos tomados como biomarcadores de intoxicación por arsénico [30, 31]. Por lo anterior, es necesario realizar mediciones de dichos biomarcadores a mediano y largo plazo y establecer el estado de salud de los trabajadores expuestos.

CONCLUSIONES

La cuantificación de los niveles de los metales As, Cr, Mn y Pb permitió establecer y comprobar que los trabajadores de las industrias metalmecánicas se encuentran en peligro por intoxicación provocada por metales pesados a corto, mediano y largo plazo, debido a sus concentraciones en el aire respirable y a la variedad de estos. Particularmente, el Pb representa, en la actualidad, el mayor peligro para la salud de los trabajadores.

Los resultados de este estudio permiten establecer que es necesario complementar la toxicología de los trabajadores mediante la recolección de muestras biológicas con el fin analizar los niveles de los biomarcadores, así como evaluar el impacto en la salud de la población expuesta. Además, se deben complementar los estudios de exposición con metales al medir el tamaño del material particulado, su composición exacta con el estado de oxidación de metales y la posible presencia de nanopartículas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Fundación Universitaria Tecnológico Comfenalco, por facilitar espacio, recursos y tiempo de los investigadores. Además, también se agradece a todas las empresas que nos abrieron el espacio para llevar a cabo los ensayos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Safe Work Australia, “Welding Processes: Code of Practice”, Australia, 2016.
2. Bureau of Labor Office, URL: <https://www.bls.gov/ooh/production/welders-cutters-solderers-and-brazers.htm>, consultado el 27 de septiembre de 2017.

3. S. Zakhari, J. Strange, "Effects of welding on health III", American Welding Society, Miami, FL., 1983.
4. M.P. Cosgrove, Pulmonary fibrosis and exposure to steel welding fume, *Occup. Med. (Lond.)*, **65**(9), 706-712 (2016).
5. R. Suri, J. Periselneris, S. Lanone *et al.*, Exposure to welding fumes and lower airway infection with *Streptococcus pneumonia*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **137**(2), 527-534 (2016).
6. Health and Safe Executive, "Solder fume and you", URL: <http://www.hse.gov.uk/pubns/indg248.htm>, consultado el 30 de junio de 2017.
7. D. Ambroise, P. Wild, J.J. Moulin, Update of a meta-analysis on lung cancer and welding, *Scand. J. Work Environ. Health*, **32**(1), 22-31 (2006).
8. A.R. Sørensen, A.M. Thulstrup, J. Hansen, C.H. Ramlau-Hansen, A. Meersohn, A. Skytthe, J.P. Bonde, Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding, *Scand. J. Work Environ. Health*, **33**(5), 379-386 (2007).
9. J.A. Mortimer, A.R. Borenstein, L.M. Nelson, Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease: Review and meta-analysis, *Neurology*, **79**(11), 1174-1180 (2012).
10. X.B. Benavides, E. Mosquera, F. Díaz, Estudio exploratorio II: identificación de nanopartículas en procesos industriales de soldadura y de minería, *Ciencia y Trabajo*, **18**(55), 28-36 (2016).
11. International Agency for Research on Cancer, "Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans", Group 1, 2017.
12. M.L. Medina, C. Mata-Montero, "Determinación de la exposición a metales pesados en la industria metalmecánica en Costa Rica", Informe final, Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago, Costa Rica, 2007.
13. American Federation of State, County & Municipal Employees, "Welding hazards", URL: <https://www.afscme.org/news/publications/workplace-health-and-safety/fact-sheets/pdf/Welding-Hazards-AFSCME-fact-sheet.pdf>, consultado el 14 de julio de 2017.
14. W.T. Wu, Y.J. Lin, S.H. Liou, C.Y. Yang, K.F. Cheng, P.J. Tsai, T.N. Wu, Brain cancer associated with environmental lead exposure: Evidence from implemen-

- tation of a National Petrol-Lead Phase-Out Program (PLPOP) in Taiwan between 1979 and 2007, *Environ. Int.*, **40**, 97-101 (2012).
15. National Toxicology Program, “Health effect of low-level lead evaluation”, US Department of Health and Human Services, 2012.
 16. N. Wadhwa, B.B. Mathew, S. Jatawa, A. Tiwari, Lipid peroxidation: Mechanism, models and significance, *Int. J. Curr. Sci.*, **3**, 29-38 (2012).
 17. G. Flora, D. Gupta, A. Tiwari, Toxicity of lead: A review with recent updates, *Interdiscip. Toxicol.*, **5**(2), 47-58 (2011).
 18. D.G. Barceloux, Manganese, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **37**(2), 293-307 (1999).
 19. American Welling Society, “Welding handbook, materials and applications”, 9th edition, vol. 4, part 1, Miami, FL, 2011.
 20. F. Taube, Manganese in occupational arc welding fumes-aspects on physiochemical properties, with focus on solubility, *Ann. Occup. Hyg.*, **57**(1), 6-25 (2013).
 21. W. Zheng, S.X. Fu, U. Dydak, D.M. Cowan, Biomarkers of manganese intoxication, *Neurotoxicology*, **32**(1), 1-8 (2011).
 22. The National Institute for Occupational Safety and Health, “Manganese compounds and fume (as Mn)”, NIOSH Pocket guide to chemical hazards, URL: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0379.html>, 2016.
 23. R. Gürkan, H.İ. Ulusoy, M. Akçay, Simultaneous determination of dissolved inorganic chromium species in wastewater/natural waters by surfactant sensitized catalytic kinetic spectrophotometry, *Arab. J. Chem.*, **10**(Suppl. 1), S450-S460 (2017).
 24. A. Ghani, Effect of chromium toxicity on growth, chlorophyll and some mineral nutrients of *Brassica juncea* L., *Egyptian Acad. J. Biol. Sci.*, **2**(1), 9-15 (2011).
 25. J.A. Montero-Pérez, M. Hernández-Márquez, J.V. Vidal-Durango, Características ocupacionales de los soldadores en establecimientos de metalmecánica en Sincelejo, Colombia, *Rev. Ing. Innovac. Desarr. Sost.*, **1**(1), 95-107 (2016).
 26. C. Márquez-Estévez, “Bimonitorización de cadmio, cromo, manganeso, níquel y plomo en muestras de sangre total, orina, vello axilar y saliva en una población laboral expuesta a metales pesados”, tesis doctoral, Universidad de Granada, España, 2012.

27. L.F. Pérez-Fadul, L. Hernández-Hernández, "Determinación de metales pesados en partículas respirables e identificación de fuentes de emisión, a partir de un muestreo atmosférico en la localidad de Puente Aranda en la ciudad de Bogotá", tesis de grado, Universidad de La Salle, Bogotá, 2006.
28. P.J. Landrigan, C.B. Schechter, J.M. Lipton, M.C. Fahs, J. Schwartz, Environmental pollutants and disease in American children: Estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities, *Environ. Health Perspect.*, **110**(7), 721-728 (2002).
29. C.F. Bearer, How are children different from adults? *Environ. Health Perspect.*, **103**(Suppl. 6), 7-12 (1995).
30. S. Burgaz, G.C. Demircigil, M. Yilmazer, N. Erta, Y. Kemaloglu, Y. Burgaz, Assessment of cytogenetic damage in lymphocytes and in exfoliated nasal cells of dental laboratory technicians exposed to chromium, cobalt, and nickel, *Mutat. Res.*, **521**(1-2), 47-56 (2002).
31. E. Halasova, T. Matakova, L. Musak *et al.*, Evaluating chromosomal damage in workers exposed to hexavalent chromium and the modulating role of polymorphisms of DNA repair genes, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **85**(5), 473-481 (2012).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

J. Puello-Silva, G. León-Méndez, D. Gómez-Marrugo, H. Muñoz-Monroy, L. Blanco-Herrera, Determinación de metales pesados en humos metálicos presentes en ambientes informales de trabajo dedicados a la soldadura, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(1), 14-25 (2018).

Actividad antibacteriana del extracto etanólico del peciolo de *Rheum rhabarbarum*

Nerlis Paola Pájaro^{1*}, Clemente Granados Conde², Miladys Esther Torrenegra Alarcón^{3,4}

¹ Grupo de Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Sucre, Cra. 14 No. 15C-132, La Pajuela, Sincelejo, Sucre, Colombia.

² Grupo de Investigación en Ingeniería, Innovación, Calidad Alimentaria y Salud (INCAS), Facultad de Ingeniería, Universidad de Cartagena, Colombia.

³ Grupo de Investigación en Biotecnología e Innovación (GIBEI), Centro de Comercio y Servicios, regional Bolívar (SENA), Cartagena, Colombia.

⁴ Grupo de Investigación en Tecnología Farmacéutica, Cosmética y de Alimentos (ITFCA), Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Cartagena, Colombia.

* Correo electrónico: nerlis.pajaro@unisucre.edu.co

Recibido para evaluación: 17 de enero de 2017

Aceptado para publicación: 4 de diciembre de 2017

RESUMEN

Los productos naturales poseen una amplia variedad de actividades biológicas que nos permiten encontrar nuevas alternativas terapéuticas. En este trabajo se evaluó la actividad antibacteriana *in vitro* del extracto etanólico del peciolo de *Rheum rhabarbarum* frente a cepas ATCC de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, y se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB). Para solubilizar se empleó dimetilsulfóxido (DMSO) al 1%. Los resultados obtenidos demuestran que el extracto posee actividad antibacteriana, con valores de $CMI \geq 700 \mu\text{g/mL}$ para el extracto etanólico frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Su efecto podría ser de tipo bacteriostático y no bactericida. Por tanto, se concluye

que la especie vegetal *Rheum rhabarbarum* es considerada como promisoria para el control bacteriano.

Palabras clave: actividad antibacteriana, *Rheum rhabarbarum*, extracto etanólico.

Summary

Antibacterial activity of the ethanolic extract of the petiole from *Rheum rhabarbarum*

Natural products have a wide variety of biological activities that allow us to find new therapeutic alternatives. In this work, the *in vitro* antibacterial activity of the ethanol extract of the petiole of *Rheum rhabarbarum* against ATCC strains of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* was evaluated, determining the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (CMB). To solubilize, 1% dimethylsulfoxide (DMSO) was used. The results show that the extract has antibacterial activity, with MIC values $\geq 700 \mu\text{g/mL}$ for the ethanolic extract against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. Its effect could be bacteriostatic and not bactericidal. Therefore, it is concluded that the plant species *Rheum rhabarbarum* is considered promising for bacterial control.

Key words: Activity antibacterial, *Rheum rhabarbarum*, extract ethanolic.

INTRODUCCIÓN

Colombia posee una gran riqueza natural, lo cual hace que su vegetación sea muy variada, enriquecida con especies endémicas y diversidad genética muy alta [1, 2]. Algunas de las plantas que se pueden encontrar tienen diferentes principios activos y actividad biológica o industrial, con amplias perspectivas para llevar a cabo la investigación y el desarrollo de nuevos productos [1-5].

El uso de extractos vegetales con actividades biológicas ha sido de gran importancia a lo largo de los años, destacándose en ellos propiedades antiinflamatorias, antiespasmódicas, antihelmínticas, analgésicas, insecticidas, antifúngicas, antioxidantes, antibacterianas, entre otras [6-10].

La tendencia de los consumidores se inclina hacia los productos farmacéuticos, cosméticos y de alimentos libres de agentes químicos sintéticos (pesticidas, insecticidas, fungicidas, fertilizantes, entre otros) y aditivos químicos (neutralizantes, preservantes, antioxidantes, colorantes y saborizantes), por lo que resulta interesante estudiar la actividad antibacteriana de extractos vegetales de plantas nativas para establecer su utilización potencial como fitomedicamento [11-14].

El ruibarbo (*Rheum rhabarbarum*) es una especie de planta fanerógama perteneciente a la familia *Polygonaceae* que contiene derivados del metilantraceno, quinonas, y compuestos fenólicos que se han reportado como antibacterianos promisorios. Esta planta es cultivada como verdura por su tallo comestible [15-18]. Se ha comprobado que las decociones de la raíz son efectivas contra *Staphylococcus aureus* [7, 15, 19].

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar la actividad antibacteriana del pecíolo de ruibarbo (*Rheum rhabarbarum*), proveniente del departamento del Norte de Santander, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos y otros materiales se adquirieron en entidades reconocidas. El dimetilsulfóxido (DMSO) se adquirió de JT Baker (Phillipsburg, USA). El caldo Müller Hinton (caldo MH), agar Müller Hinton (agar MH), se obtuvieron de Merck KGaA (Darmstadt, Alemania). La gentamicina sulfato, de Biopex SAC (estándar secundario lote: 10C256). Las cepas bacterianas provinieron de la American Type Culture Collection (ATCC): *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) y *Escherichia coli* (ATCC 25922).

Recolección del material vegetal

Con base en los registros de las colecciones del Herbario Regional Catatumbo-Sarare (Hecase) de la Universidad de Pamplona, los pecíolos de las plantas de ruibarbo (*Rheum rhabarbarum*) se recolectaron en una vereda del municipio de Pamplona, Norte de Santander (7°22'342"N 72°38'54"O). Se recolectaron 5 kg de material por semana, en el período comprendido de abril a mayo de 2015, bajo la supervisión del Magíster en Sistemática Vegetal, Luis Roberto Sánchez Montaño, quien realizó la identificación taxonómica de la especie.

Obtención del extracto etanólico

Los peciolos recolectados se lavaron con agua y se seleccionaron para garantizar el buen estado, seguidamente se pesaron, se eliminó la capa externa y se procedió a pesar nuevamente. Este material se secó a la temperatura ambiente (25 °C) por 24 horas y luego se trocearon. La extracción consistió en macerar, en solución hidroalcohólica a 70% p/v durante 5 días a temperatura ambiente. Cada extracto se filtró en papel filtro común y se concentró en rotovap (BUCHI) hasta que aparentemente todo el alcohol fue eliminado [7, 15].

Actividad antibacteriana *in vitro*

Los inóculos bacterianos se prepararon de acuerdo con las indicaciones establecidas por la CLSI [20], tomando entre 3-4 colonias bien diferenciadas y morfológicamente similares de las bacterias previamente sembradas en placas de Petri con agar MH. Las colonias tomadas se suspendieron en tubos de ensayo con caldo MH estéril, y se incubaron a 35 ± 2 °C y se verificó constantemente la densidad óptica (DO) a 620 nm, hasta que la suspensión bacteriana alcanzó una DO_{620} entre 0,08-0,1 unidades, lo que equivale a 0,5 en la escala de McFarland (aproximadamente, 1×10^8 UFC/mL), la cual se diluyó a fin de obtener una suspensión de trabajo de 5×10^5 UFC/mL en los ensayos biológicos [21-24]. Para determinar la fase de crecimiento exponencial de las bacterias y, consecuentemente, el tiempo de incubación de estas, se realizaron curvas de crecimiento de las cepas en estudio. Para ello, se adicionó 0,1 mL del inóculo diluido a 9,9 mL de caldo MH y se incubó a 35 ± 2 °C y se verificó, a cada punto de tiempo, la DO_{620} de la suspensión bacteriana en un lector de microplacas [24]. Para solubilizar el extracto de la especie en estudio, se decidió utilizar dimetilsulfóxido al 1%, el cual se emplea con frecuencia en estudios microbiológicos [25, 26]. En este caso, el DMSO al 1% se incubó con las cepas bacterianas en estudio, en placas de 96 pocillos a 35 ± 2 °C por el tiempo definido para cada bacteria en las curvas de crecimiento, luego de las cuales se determinó el porcentaje de inhibición del crecimiento bacteriano, teniendo en cuenta al blanco de máximo crecimiento (caldo con inóculo). Para la evaluación de la actividad antibacteriana, se prepararon soluciones a concentraciones inferiores a 1.000 µg/mL del extracto de *R. rhabarbarum*, acorde con el criterio de autores que consideran como promisorios aquellos extractos vegetales que presenten valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) inferior a 1.000 µg/mL [8]. Esta solución se incubó con las suspensiones bacterianas durante el tiempo definido para cada bacteria en las curvas de crecimiento, a 35 ± 2 °C, utilizando Gentamicina sulfato (16 µg/mL) como control positivo de actividad antibacteriana. Transcurrido este tiempo, las placas se agitaron durante 5 min a 100 rpm, se determinó la DO_{620} en lector de microplacas y se estimó el porcentaje de inhibición por comparación frente al blanco de máximo crecimiento.

Concentración mínima inhibitoria (CMI)

Se determinó la CMI tomando aquellas concentraciones que presentaron porcentajes de inhibición superiores al 90%, siguiendo lo establecido por la CLSI con algunas modificaciones. Brevemente, se incubaron 50 μ L de las suspensiones de las cepas bacterianas en estudio, por el período de tiempo definido para cada bacteria en las curvas de crecimiento bacteriano, a 35 ± 2 °C, en placas de 96 pocillos, con 50 μ L de concentraciones seriadas entre 1.000 y 50 μ g/mL del extracto evaluado. Se sellaron las placas durante el período de incubación para reducir la evaporación; al finalizar este tiempo, se agitaron a 100 rpm durante 5 min y se determinó la DO_{620} en lector de microplacas. La CMI se calculó como la mínima concentración del extracto que inhibe el crecimiento bacteriano y se expresó en μ g/mL [23-26].

Concentración mínima bactericida (CMB)

Para determinar la concentración del extracto que mostró acción bactericida del crecimiento bacteriano, en el ensayo de determinación de la CMI, se tomó un inóculo con un asa estéril y se realizó un subcultivo en placas de Petri con agar MH. Las placas inoculadas se incubaron a 35 ± 2 °C durante el tiempo adecuado para cada bacteria, luego del cual se evaluó la presencia o no de crecimiento de colonias bacterianas. La CMB se calculó como la mínima concentración del compuesto que no permite el crecimiento visible de colonias en la placa de Petri. En caso de observarse crecimiento, se concluye que esa concentración del extracto o fracción produce un efecto bacteriostático [9].

Análisis estadístico

Los resultados correspondientes a tres ensayos independientes se expresaron como el promedio \pm el error estándar de la media (ESM). Para la organización de los datos se empleó la hoja de cálculo MS Excel 2010, y para los análisis estadísticos, el paquete GraphPad Prism V5.00 para Windows.

RESULTADOS

Los ensayos de crecimiento revelaron que las cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *E. coli* alcanzaron la mayor DO_{620} a las 20 horas; por tanto, estos fueron los tiempos de punto final de incubación en los bioensayos de actividad antibacteriana. Para solubilizar el extracto, se demostró que el DMSO al 1% no inhibió el crecimiento de ninguna de las cepas; por consiguiente, se eligió utilizar un sistema caldo: DMSO en proporción 99:1, para solubilizar el extracto etanólico de *R. rhabarbarum* evaluado en este trabajo. Los resultados de la evaluación de la sensibilidad antibacteriana del extracto etanólico de *R. rhabarbarum* (tabla 1), permitieron inferir que el extracto es capaz de inhibir el crecimiento de las cepas bacterianas, tomando como criterio de selección, aquellos que fueron capaces de inhibir en más de 90% a las cinco cepas (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *E. coli*). Por tanto, se le determinó la CMI y CMB.

Tabla 1. Sensibilidad antibacteriana del extracto etanólico de *R. rhabarbarum*.

Muestras	Porcentaje de inhibición del crecimiento bacteriano				
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
Extracto etanólico <i>R. rhabarbarum</i>	93,1 ± 0,33	91,99 ± 1,0	90,22 ± 0,5	91,00 ± 0,33	91,33 ± 0,25
Gentamicina (control)	98,00 ± 0,50	98,11 ± 0,33	97,02 ± 0,5	98,99 ± 0,5	98,09 ± 0,5

La CMI se determina con la utilización de caldo inoculado y estandarizado, al que se adicionan soluciones del extracto etanólico a diferentes concentraciones, provocando una dilución. Los valores se presentan en la tabla 2.

Por su parte, los resultados de la CMB para el extracto etanólico, sugieren que a las concentraciones evaluadas, su actividad se debe a efectos de tipo bacteriostático y no bactericida (tabla 2).

Tabla 2. Concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración mínima bactericida (CMB) para extractos frente a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *E. coli*.

Cepas bacterianas	Extracto vegetal	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CMB ($\mu\text{g/mL}$)
<i>S. aureus</i>	Extracto etanólico <i>R. rhabarbarum</i>	700	> 1.000
<i>S. epidermidis</i>		700	> 1.000
<i>K. pneumoniae</i>		900	> 1.000
<i>P. aeruginosa</i>		800	> 1.000
<i>E. coli</i>		900	> 1.000

DISCUSIÓN

El hallazgo de nuevos agentes antibióticos, sean de fuentes naturales o sintéticas, se ha convertido en una necesidad apremiante para la comunidad médica y científica en general, dada la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes a las ya existentes [27]. La especie vegetal que se evaluó fue seleccionada teniendo en cuenta su uso como agente antiséptico tópico en la medicina tradicional en el departamento del Norte de Santander. De hecho, los resultados obtenidos (tabla 1) demuestran que el extracto etanólico de ruibarbo posee actividad antibacteriana.

Diferentes extractos de ruibarbo se han estudiado ampliamente como agentes antibacterianos; dentro de ellos, el extracto etanólico de las raíces de *R. rhabarbarum* se evaluó contra 17 cepas bacterianas y uno de hongos, encontrándose que este posee actividad antimicrobiana contra todos los microorganismos ensayados [28]. Se ha encontrado, además, que el extracto etanólico posee una actividad prometedora contra varias cepas de *H. pylori*, las cepas aisladas de biopsias gástricas (quince de úlcera duodenal, ocho de úlcera gástrica, cuatro de dispepsia no ulcerosa y tres de carcinoma gástrico) tanto *in vitro* como *in vivo* [29]. Otras investigaciones se han enfocado en la actividad biológica de los componentes presentes en el ruibarbo, demostrándose que la aloe-emodina, la rheína y la emodina obtenidas del ruibarbo comercial poseen una actividad antibacte-

riana significativa contra cuatro cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y también una cepa de *S. aureus* sensible a la meticilina (MSSA) [29]. La especie vegetal, además, contiene derivados del metilantraceno, quinonas, y compuestos fenólicos reportados como antibacterianos promisorios, que actúan principalmente en la membrana bacteriana, alterando su estructura y haciéndola más permeable [21, 22]. Los resultados obtenidos en este trabajo confirman lo anteriormente expuesto; como se ha establecido, posee una CMI en el rango de 700-900 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en las cepas evaluadas y CMB > 1.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, tal vez relacionada con los componentes presentes en el extracto.

De esta manera, se siguen sumando más pruebas al sostener que los extractos vegetales son una buena fuente natural y disponible que posibilitará desarrollar diferentes formas farmacéuticas con actividad farmacológica definida. Por otro lado, estos resultados pueden servir para comenzar a entender las razones del extenso uso de los extractos vegetales, es decir: en la medicina tradicional; al mismo tiempo, podemos acercarnos cada vez más a la utilización de las plantas, como terapia complementaria de las convencionales [21].

En conclusión, el ruibarbo puede ser una fuente para el desarrollo de agentes antibacteriales naturales con potencial aplicación en las industrias alimentaria, cosmética y farmacéutica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Cartagena, a la Universidad de Sucre y al SENA por facilitar espacio, recursos y tiempo a los investigadores.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos “Alexander von Humboldt”, “Estudio del mercado nacional de aceites esenciales”, URL: http://repository.humboldt.org.co/bitstream/handle/20.500.11761/9356/Biocomercio_6.pdf, consultado en noviembre de 2017.
2. M. Becerra, “La biodiversidad en Colombia”, URL: <http://www.manuelrodriguezbecerra.org/bajar/biodiversidad.pdf>, consultado en noviembre de 2017.
3. G. Matiz, M.R. Osorio, F. Camacho, M. Atencia, J. Herazo, Diseño y evaluación *in vivo* de fórmulas para acné basadas en aceites esenciales de naranja (*Citrus sinensis*), albahaca (*Ocimum basilicum* L.) y ácido acético, *Biomédica, Rev. Inst. Nal. Salud*, **32**(1), 125-133 (2012).
4. G. León, M. Torrenegra, M. Osorio, J. Gil, Extracción, caracterización y actividad antioxidante del aceite esencial de *Plectranthus amboinicus* L., *Rev. Cubana Farm.*, **49**(4), 708-718 (2015).
5. G. León, M.R. Osorio, S.R. Martínez, Comparación de dos métodos de extracción del aceite esencial de *Citrus sinensis* L., *Rev. Cubana Farm.*, **49**(4), 742-750 (2015).
6. L. Hernández-Díaz, M. Rodríguez-Jorge, Actividad antimicrobiana de plantas que crecen en Cuba, *Rev. Cubana Plant. Med.*, **6**(2), 44-47 (2001).
7. C. Granados, M. Torrenegra, Antioxidant activity and phenolic content of *Rheum rhabarbarum* petiole, *Rev. Cubana Farm.*, **50**(4), 742-750 (2016).
8. T. Hernández, A. García-Bores, R. Serrano, G. Ávila, P. Dávila, H. Cervantes, I. Peñalosa, C. Flores-Ortiz, R. Lira, Fitoquímica y actividades biológicas de plantas de importancia en la medicina tradicional del Valle de Tehuacán-Cuicatlán, *Rev. Esp. Cienc. Quím.-Biol.*, **18**(2), 116-121 (2015).
9. A. Celis, C. Mendoza, M. Pachón, J. Cardona, W. Delgado, L. Cuca, Plant extracts used as biocontrol with emphasis on Piperaceae family. A review, *Agro-nomía Colombiana*, **26**(1), 97-106 (2008).
10. F. Moreno, I. Gordon, A. Wright, M. Benvenutti, C. Saumell, Efecto antihelmíntico *in vitro* de extractos de plantas sobre larvas infectantes de nematodos gastrointestinales de rumiantes, *Arch. Med. Vet.*, **42**(3), 155-163 (2010).

11. J. Martínez, B. Sulbarán, G. Ojeda, A. Ferrer, R. Nava, Actividad antibacteriana del aceite esencial de mandarina, *Rev. Fac. Agronom.*, **20**, 502-512 (2003).
12. M. Torrenegra-Alarcón, C. Granados-Conde, M. Durán-Lengua, G. León-Méndez, X. Yáñez-Rueda, N. Pájaro-Castro, Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de *Minthostachys mollis*, *Orinoquia, Univ. Llanos*, **20**(1), 69-74 (2016).
13. N.P. Pájaro-Castro, G. León-Méndez, M.R. Osorio-Fortich, M.E. Torrenegra-Alarcón, Y. García-Milano, Evaluación de indicadores físicos y químicos de una emulsión fluida con aceite esencial de *Plectranthus amboinicus* L., *Rev. Cubana Farm.*, **50**(3) (2016). URL: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/43/48>.
14. J.R. Juárez, A.J. Castro, J.F. Jáuregui, J.V. Lizano, M. Carhuapoma, F.F. Choquesillo *et al.*, Composición química, actividad antibacteriana del aceite esencial de *Citrus sinensis* L. (naranja dulce) y formulación de una forma farmacéutica, *Ciencia e Investigación*, **13**(1), 9-13 (2010).
15. J. de Paula-Silva, A. Martins de Siqueira, Acción antibacteriana de extractos hidroalcohólicos de *Rubus urticaefolius*, *Rev. Cubana Plant. Med.*, **5**(1), 26-29 (2000).
16. T. Huber, N. Graupner, J. Müssig, As tough as it is delicious? A mechanical and structural analysis of red rhubarb (*Rheum rhabarbarum*), *J. Mat. Sci.*, **44**, 4195-4199 (2009).
17. M. Öztürk, F. Aydoğmuş-Öztürk, M.E. Duru, G. Topçu, Antioxidant activity of stem and root extracts of rhubarb (*Rheum rhabarbarum*): An edible medicinal plant, *Food Chem.*, **103**, 623-630 (2007).
18. G. McDougall, P. Dobson, N. Jordan-Mahy, Effect of different cooking regimes on rhubarb polyphenols, *Food Chem.*, **119**, 758-764 (2010).
19. H. Matsuda, T. Morikawa, I. Toguchida, J.Y. Park, S. Harima, M. Yoshikawa, Antioxidant constituents from rhubarb: Structural requirements of stilbenes for the activity and structures of two new anthraquinone glucosides, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 41-50 (2001).
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), “Performance standards for antimicrobial susceptibility testing”, 21st international supplements, CLSI Document M100-S21, Wayne, PA, 2011.

21. G. Matiz-Melo, G. León-Méndez, M. Osorio-Fortich, Actividad antibacteriana *in vitro* de diecinueve aceites esenciales frente a bacterias asociadas al acné, *Rev. Cubana Farm.*, **49**(1), 103-116 (2015).
22. M. Torrenegra, G. Matiz, J. Gil, G. León, Actividad antibacteriana *in vitro* de aceites esenciales frente a microorganismos implicados en el acné, *Rev. Cubana Farm.*, **49**(3) (2015). URL: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol49_3_15/far11315.htm.
23. G.E. Matiz-Melo, K.F. Fuentes-López, G. León-Méndez, Microencapsulación de aceite esencial de tomillo (*Thymus vulgaris*) en matrices poliméricas de almidón de ñame (*Dioscorea rotundata*) modificado, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **44**(2), 189-207 (2015).
24. J.E. Pérez, G. Isaza, S. Acosta, Actividad antibacteriana de extractos de *Phenax rugosus* y *Tabebuia chrysantha*, *Biosalud*, **6**, 59-68 (2007).
25. S. Sutton, Measurement of cell concentration in suspension by optical density, *Pharm. Microbiol. Forum Newsletter*, **12**(8), 3-13 (2006).
26. L. Ramírez, D. Marín, Metodologías para evaluar *in vitro* la actividad antibacteriana de compuestos de origen vegetal, *Scientia et Technica*, **15**(42), 263-268 (2009).
27. L. Franco-Ospina, G. Matiz-Melo, I. Pájaro-Bolívar, H. Gómez-Estrada, Actividad antibacteriana *in vitro* de extractos y fracciones de *Physalis peruviana* L. y *Caesalpinia pulcherrima* (L.) Swartz, *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromát.*, **12**(3), 230-237 (2013).
28. K. Canli, A. Yetgin, I. Akata, E. Altuner, *In vitro* antimicrobial activity screening of *Rheum rhabarbarum* roots, *Int. J. Pharm. Sci. Invent.*, **5**(2), 1-4 (2016).
29. B. Zargar, M. Masoodi, B. Ahmed, S. Ganie, Phytoconstituents and therapeutic uses of *Rheum emodi* wall. ex Meissn, *Food Chem.*, **128**(3), 585-589 (2011).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

N.P. Pájaro, C. Granados-Conde, M.E. Torrenegra-Alarcón, Actividad antibacteriana del extracto etanólico del peciolo de *Rheum rhabarbarum*, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(1), 26-36 (2018).

Caracterização química e citotoxicidade do óleo essencial do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*)

Paulo Roberto Barros Gomes^{1*}, Victor Elias Mouchrek Filho¹, Waléria Ferreira Rabêlo¹, Alexandre Albuquerque do Nascimento¹, Hilton Costa Louzeiro¹, Wellington da Silva Lyra², Maria Alves Fontenelle³

¹ Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleo Essenciais, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

² Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

³ Laboratório de Cereais, Coordenação de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal do Maranhão – Campus Avançado, Imperatriz, Maranhão, Brasil.

* Correios eletrônicos: prbgomes@yahoo.com.br; prb.gomes@ufma.br

Recebido em: 08 de Junho de 2017

Aceito em: 14 de Dezembro de 2017

RESUMO

Este trabalho avalia as propriedades-físico químicas do óleo essencial dos botões florais seco do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*) que são encontradas no Município de São Luís, Maranhão. Extraiu-se quantitativamente o óleo essencial por hidrodestilação. Determinaram-se as propriedades físico-químicas do óleo essencial (densidade, índice de refração, solubilidade, cor e aparência) e atividade citotóxica frente às larvas da *Artemia salina*. Caracterizou-se analiticamente o óleo por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM). Os resultados mostram que o melhor tempo e o rendimento do óleo foram correspondentemente 4 horas e 4,33 % de massa por volume. A partir disso foi possível identificar 5 componentes, sendo a presença majoritária do eugenol que logo foi confirmada pelas técnicas espectroscópica. Na identificação do componente majoritário e dos demais

componentes, bem como suas quantificações, as técnicas foram precisas e os métodos eficientes, proporcionando um bom desempenho analítico nas determinações.

Palavras-chave: avaliação físico-química, *Syzygium aromaticum*, botões florais, Eugenol, hidrodestilação.

Summary

Chemical characterization and cytotoxicity of clove essential oil (*Syzygium aromaticum*)

This work evaluates the physical-chemical properties of the essential oil of the dry floral buds of clove (*Syzygium aromaticum*) that are found in the Municipality of Saint Louis, Maranhão. The essential oil was quantitatively extracted by hydrodistillation. The physicochemical properties of the essential oil (density, refractive index, solubility, color and appearance) and cytotoxic activity against larvae of *Artemia salina* were determined. The oil was analytically characterized by gas chromatography coupled to mass spectrometer (GC-MS). The results show that the best time and yield of the oil were correspondingly 4 hours and 4.33% mass per volume. From this, it was possible to identify five components, being the major presence of eugenol that soon was confirmed by the spectroscopic techniques. In the identification of the major component and the other components, as well as their quantifications, the techniques were precise and the methods efficient, providing a good analytical performance in the determinations.

Key words: Physical-chemical evaluation, *Syzygium aromaticum*, floral buds, Eugenol, hydrodistillation

INTRODUÇÃO

O craveiro-da-índia é uma árvore de ciclo perene, que cresce a uma altura que varia de 10 a 12 metros, possui folhas ovais grandes e flores de cor vermelha que se apresentam em numerosos grupos de cachos terminais [1]. Essa planta vive por cerca de 100 anos e há alguns recordes de árvores atingindo 150 anos [2].

O cravo-da-índia é colhido na forma de botão floral maduro e comercializado na forma de botão floral seco, sendo a qualidade do produto (cravo com cabeça proveniente de

botão colhido antes da antese) primordial para a obtenção de melhores preços no mercado nacional e internacional. Os botões florais do craveiro-da-índia são colhidos com pedicelo, e estes são eliminados durante o processo de destalamento. Além disso, grande quantidade de folhas é derrubada durante o processo de colheita, seja ele manual ou químico. Tais resíduos provenientes da colheita também constituem fonte de óleos essenciais [3]. Os botões florais adquirem primeiro uma cor pálida e, gradualmente tornam-se verdes, então eles se tornam vermelho brilhante quando prontos para a coleta. Os botões são colhidas quando chegam a ter 1,5 - 2 cm de comprimento [1]. Das sementes de aroma ativo, extrai-se o ácido eugênico, incolor e de sabor picante. Sua composição química é constituída principalmente por eugenol, acetato de eugenol, β -cariofileno, ácido oleânico, e substâncias das classes: triterpeno, ceras vegetais, cetonas, resinas, taninos e esteróis [4].

O óleo essencial do botão do cravo é pouco produzido, embora sua procura seja grande. O botão contém 17% de óleo essencial e o talo que o acompanha contém 4,5 – 6,0% [5]. O principal componente do óleo de cravo é geralmente considerado como eugenol seguido pelo β -cariofileno e menores quantidades de outros componentes, tais como álcool benzílico, mas as proporções variam amplamente [6].

Com a finalidade de manter os pesquisadores ou mesmo leitores leigos informados, Affonso e colaboradores [7] descrevem em seu trabalho informações úteis sobre o *Syzygium aromaticum*, tais como: os aspectos históricos, a composição química, aplicações e as principais atividades que foram obtidas a partir do óleo essencial dessa espécie.

Nesse contexto, este trabalho avalia analiticamente as propriedades físico-químicas e a citotoxicidade do óleo essencial dos botões do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*) que são comercializadas em supermercados da rede varejista do Município de São Luís.

METODOLOGIA

Obtenção dos botões florais

Os botões florais foram obtidos em supermercado da rede varejista de São Luís, identificados como (*Syzygium aromaticum*) e levados ao laboratório de Físico-Química de Alimentos do Pavilhão Tecnológico da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), para extração do óleo essencial.

Extração do óleo essencial

Para a extração do óleo essencial do *Syzygium aromaticum*, 68,79 g desses botões florais foram triturados em um moinho elétrico de facas da marca Tecnal-modelo TE340.

Após esse procedimento, o material foi transferido para um balão de fundo redondo com capacidade de 1000 mL, onde efetuou-se a adição de 200 mL de água destilada e o acoplamento ao extrator de Clevenger.

Em seguida ligava-se a manta elétrica e mantinha-se a temperatura em 100 °C. Após 4 horas, encerrava-se a destilação recolhendo-se o óleo essencial. O óleo foi seco por meio de percolação em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). Essas operações foram realizadas em triplicatas e as amostras armazenadas em ampolas de vidro âmbar sob refrigeração para evitar possíveis perdas de constituintes voláteis. Posteriormente esses óleos foram submetidos às análises.

O rendimento do óleo essencial foi expresso em porcentagem na relação massa/volume pela medida da densidade, observando o volume (mL) de óleo essencial obtido após a extração do óleo por massa (g) de material vegetal, conforme descrito pela Farmacopeia Brasileira [8] e Fabrowski [9].

Análise físico-química do óleo essencial

As propriedades físico-químicas do óleo essencial determinadas foram: densidade, solubilidade em etanol a 70% v/v, índice de refração, cor e aparência.

Análise química do óleo essencial

Para as análises químicas, utilizou-se a técnica cromatografia em fase gasosa acoplada ao espectrômetro de massas por impacto de elétrons e analisador íon trap (CG-EM-IE-Ion trap). O equipamento utilizado foi da marca Varian 2100, utilizando hélio como gás de arraste com fluxo na coluna de 1mL min^{-1} ; temperatura do injetor de 280 °C, split 1:10; coluna capilar (15 m x 0,25 mm) com fase estacionária VF-1ms (100 % metilsiloxano 0,25 μm) e programação de temperatura do forno de 40 °C a 240 °C com taxa de aquecimento de 8° C min^{-1} . No Espectrômetro de Massas, as temperaturas do mainfold, ion trap e da linha de transferência foi de 280 °C. Foram injetadas alíquotas de 0,3 μL (injetor automático CP-8410) das amostras diluídas na proporção de 1mg da amostra em 1000 μL de diclorometano.

A determinação da concentração do eugenol e dos demais componentes do óleo essencial por esse método foi obtida através da integração eletrônica das áreas dos picos cromatográficos, utilizando o programa AMDIS (*Automated Mass Spectral Deconvolution Mass & Identification System*): Programa utilizado para a interpretação dos espectros de massas quando havia diferenças significativas entre o espectro de massas obtido e o encontrado na biblioteca do CG/EM.

Bioensaio do óleo essencial frente a *Artemia salina*

A metodologia utilizada para os ensaios de citotoxicidade utilizando *Artemia salina* foi baseada em Meyer *et al.* [10] e em Nascimento *et al.* [11].

Em um recipiente retangular, com uma divisória contendo furos de aproximadamente 0,02 cm de espessura espaçada por 0,5 cm e distribuídos uniformemente, foram adicionados (60 g de sal marinho/ 1 L de água destilada) de solução salina artificial. O recipiente foi colocado dentro de uma incubadora iluminada por uma lâmpada fluorescente, com aeração (figura 1). Em um dos lados desse recipiente, adicionou-se cerca de 64 mg de cistos de *Artemia salina*, tomando-se o cuidado para que os mesmos não ultrapassassem a divisória. A parte do sistema contendo os cistos de *Artemia salina* foi coberta com papel alumínio, para que os organismos ao nascerem, fossem atraídos pela luz do outro lado do sistema, forçando-os a atravessar à divisória. Tal procedimento visa uma homogeneização das condições físicas dos organismos-teste. A incubação foi feita por um período de 48 horas. Durante todo o ensaio a temperatura foi monitorada.

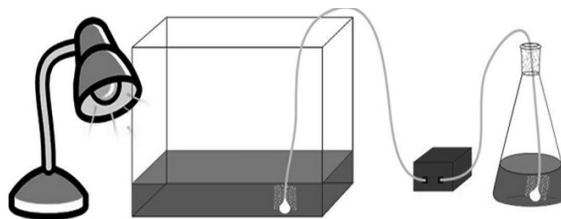


Figura 1. Esquema do bioensaio de citotoxicidade em *Artemia salina*.

Após o período de incubação, os organismos-testes (náuplios de *Artemia salina*) foram expostos ao óleo essencial do cravo-da-índia por 24 horas, utilizando-se tubos de ensaio graduados, cada um contendo 10 náuplios de *Artemia salina*, previamente selecionados. Os testes foram feitos em triplicata para cada concentração de cada composto. Além disso, o óleo foi testado, no mínimo, três vezes, totalizando um mínimo de 9 ensaios por concentração do composto. Determinou-se a faixa de concentração a ser testada (correspondente à concentração de 1000, 100, 10 $\mu\text{g/mL}$), buscando sempre a maior concentração em que se observasse 0% de mortalidade e a menor concentração em que se deflagrasse 100% de mortalidade, de modo a obter a DL_{50} ; 24 h (dosagem letal para 50% da população em 24 h) do composto testado. As soluções dos compostos a serem testadas foram preparadas em 1 a 3% de DMSO (dimetilsulfóxido) e avolumadas com solução salina. Os testes para o controle também foram realizados

em triplicata, utilizando-se uma solução de DMSO 1 a 3 % diluído em solução salina. Os controles foram utilizados também para se ter certeza de que a mortalidade observada nos náuplios de *Artemia salina* fosse resultante da toxicidade aos compostos e não devido à falta de alimentação [12].

Após 24 horas de exposição, foi feita a contagem de náuplios vivos e mortos, sendo considerados vivos todos aqueles que apresentassem qualquer tipo de movimento quando observados próximos a uma fonte luminosa por 10 segundos. Só foram considerados válidos os testes nos quais o controle apresentou uma mortalidade igual ou inferior a 10 % da população. Os resultados foram submetidos a tratamento estatístico utilizando a regressão linear, o qual forneceu os valores de DL_{50} ; 24 h.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características físico-químicas

A qualidade dos óleos essenciais depende de vários parâmetros tais como índice de refração, solubilidade em diferentes solventes orgânicos, densidade, dentre outros, os quais são utilizados para a avaliação da qualidade da matéria prima vegetal, além do controle da identidade e da pureza do óleo. Segundo Mouchrek Filho [13] o tempo de extração do óleo essencial é um dos principais parâmetros físico-químicos da indústria de essências, no que se refere à qualidade e à natureza econômica. Por isso, uma destilação rápida pode conduzir a um produto contendo predominantemente constituintes mais voláteis, porém destituído das melhores características; ao contrário, uma extração prolongada encarece o produto e também pode sobrecarregá-lo de compostos de aromas indesejáveis [14].

Os resultados referentes aos parâmetros físico-químicos do óleo essencial do cravo-da-índia estão representados na tabela 1.

Os resultados mostraram valores de 1,526 e 0,973 g mL⁻¹ para o índice de refração e densidade do óleo essencial do cravo-da-índia respectivamente. No que se refere à solubilidade em etanol 90 %, o resultado demonstrou que o óleo essencial foi solúvel na proporção 1:2. A cor e aparência apresentada pelo óleo analisado foram consideradas sendo típica, ou seja, transparente e límpido como foi mostrado na tabela 1, afirmando que o óleo essencial estudado possui uma cinética de extração e qualidade muito eficaz, quando comparado a outros óleos, principalmente em relação à quantidade de óleo extraído (volume) e tempo de extração.

Tabela 1. Parâmetros físico-químicos do óleo essencial do *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia).

Parâmetros Físico-químicos	Syzygium aromaticum
Densidade (g mL ⁻¹)	0,973
Solubilidade em etanol a (90 %)	1:2
Índice de refração (N _D 25°)	1,526
Cor	Transparente
Aparência	Límpido
Odor	Característico
Rendimento (%)	3,54

Reis [15] investigando os óleos essenciais extraídos dos talos e frutos secos do cravo-da-índia, relatou um índice de refração 1,5230 e 1,5252 respectivamente, valores semelhante ao encontrado nesta pesquisa. Valores esses, próximos ao índice de refração descrito para o eugenol, que é de 1,5410 [16]. A proximidade entre os valores do índice de refração descrito para o eugenol com os valores encontrados para os óleos essenciais dos talos e dos frutos evidenciam que o óleo em estudo é realmente rico em eugenol.

O rendimento da extração pode ser calculado a partir da quantidade de óleo que se obteve com uma determinada massa vegetal. Como nesse experimento, partiu-se de uma massa de 68,79 g dos botões florais secos e moídos do cravo-da-índia e obtiveram-se em média 2,5 mL de óleo essencial em cada extração o rendimento m/v foi de 3,63 %, um bom rendimento. Como a densidade do óleo foi determinada em 0,973 g.mL⁻¹, rendimento m/m foi calculado em 3,54 %.

Segundo Ozcan e Chalchat [17] o rendimento do óleo essencial de diferentes variedades de plantas é dependente da variação sazonal e da localidade. Sendo assim, de acordo com Reis [15] que apresenta rendimentos de massa/volume do óleo essencial dos talos e frutos secos do cravo-da-índia em torno de 15 %, o baixo rendimento quando comparado ao estudo acima do óleo essencial dos botões do cravo pode ser atribuído ao fato do período da coleta das amostras e estocagem, ou seja, do clima com altas temperaturas que podem ter favorecido a evaporação parcial de alguns constituintes do óleo.

Caracterização química (análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas)

Por meio da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas foi possível separar e identificar cinco constituintes do óleo essencial, os quais são apresentados na figura 2, seguindo a ordem de eluição.

A tabela 2 mostra a identificação de cada pico apresentados na figura 2, assim como o seu tempo de retenção (T_r) na coluna e o respectivo teor na mistura de óleos essenciais, sendo que a quantificação dos cinco picos cromatográficos foi determinada pelo método de normalização (integração da área do pico correspondente). Nota-se que o eugenol apareceu com 52,53 %, e o cariofileno com 37,25 %, o que caracteriza serem estes os principais componentes majoritários.

Tabela 2. Composição química do óleo essencial.

Pico	Tr (min)	Substância identificada	Teor (%)
1	27,40	Eugenol	52,53
2	27,99	Copaeno	2,05
3	29,47	Cariofileno	37,25
4	30,57	Humuleno	4,11
5	32,94	Acetato de eugenila	4,05

Tr: tempo de retenção.

Bioensaio da citotoxicidade frente à *Artemia salina*

Os ensaios de letalidade permitem a avaliação da toxicidade geral e é considerado como um bioensaio preliminar no estudo do potencial biológico de um composto ou produto [10]. Atualmente, um dos ensaios mais empregado é o teste com larvas de *Artemia salina* e vem sendo reportado na literatura, não só para avaliar a toxicidade de substâncias, óleos, produtos e extratos vegetais, como também para determinar grau de contaminações ambientais [18].

O critério de classificação do óleo do *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia) frente *Artemia salina* com base nos valores das DL_{50} foi estabelecido por Dolabella [19] como $DL_{50} \leq 80 \mu\text{g/mL}$, o produto é altamente tóxico; DL_{50} entre 80 a 250 $\mu\text{g/mL}$, o produto é moderadamente tóxico e $DL_{50} \geq 250 \mu\text{g/mL}$, o produto é levemente tóxico ou atóxico. [10] utilizam o critério de avaliação em que considera a amostra tóxica ou ativa

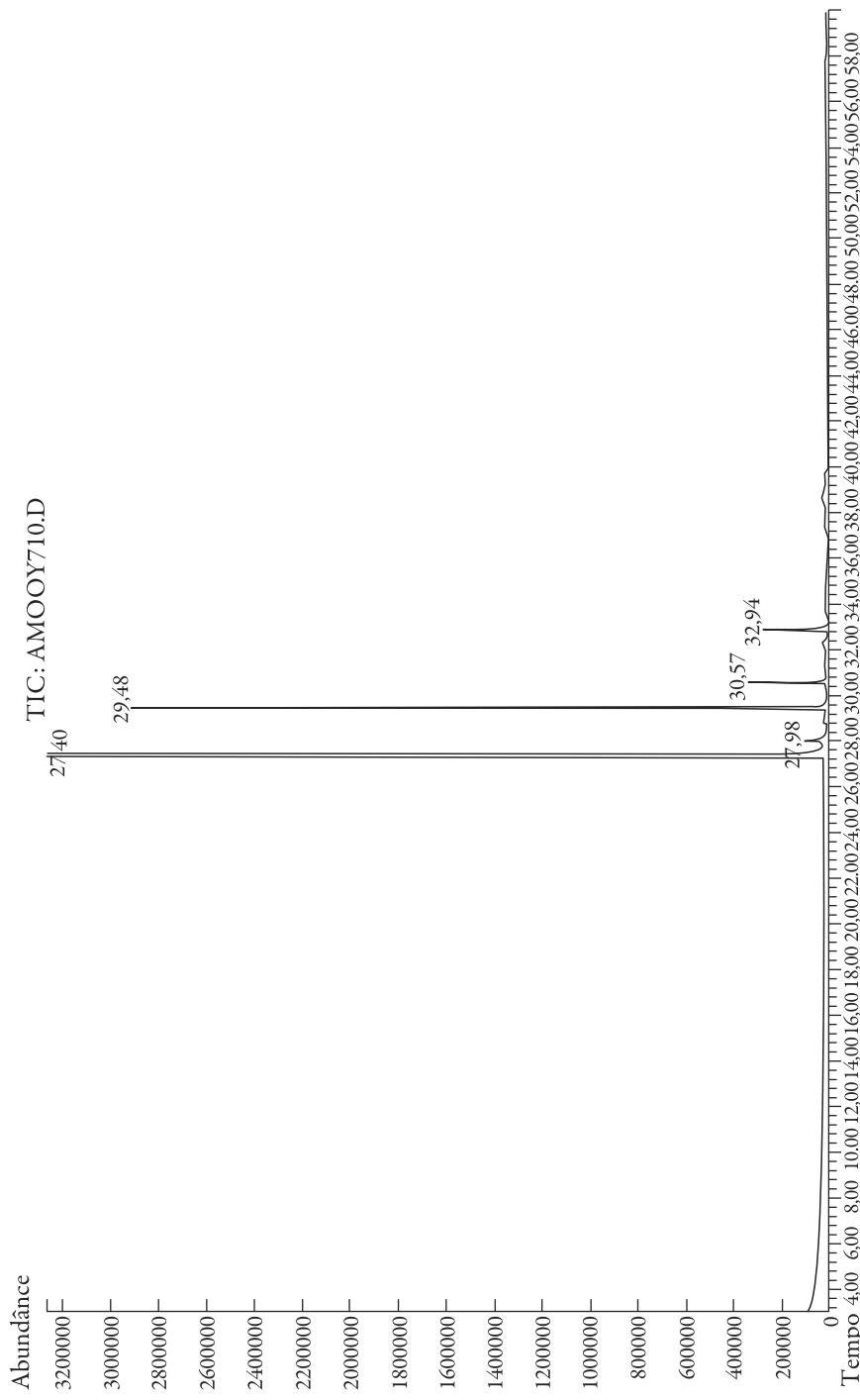


Figura 2. Cromatograma do óleo essencial do cravo-da-índia.

as que apresentarem $DL_{50} < 1000 \mu\text{g/mL}$ e amostras atóxicas ou inativas as que apresentarem $DL_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$. (Cálculos de DL_{50}).

A importância deste ensaio de toxicidade deve-se ao fato de que vários autores buscam correlacionar a toxicidade sobre *Artemia salina* com atividades anticancerígena, anti-fúngica, inseticida e tripanossomicida [3, 10, 20, 21, 22].

Na tabela 3 e na figura 3 estão expostos os resultados obtidos para o bioensaio frente à *Artemia salina* para o óleo essencial do cravo-da-índia.

Tabela 3. Porcentagem de mortalidade por doses analisadas e valores de DL_{50} obtidos no bioensaio com *Artemia salina* para o óleo essencial do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*).

Concentração do óleo essencial	Nº de indivíduos vivos após 24 horas			CNm*
10 mg/L	3	0	0	10
100 mg/L	0	0	0	10
1000 mg/L	0	0	0	10

*CNm: média do controle negativo.

A dose letal a 50 % (DL_{50}) do óleo essencial do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*) a partir do teste de toxicidade (a atividade larvicida frente à *Artemia salina*, avaliando o grau de letalidade pelo produto) foi igual a $1 \mu\text{g/mL}$, considerado altamente tóxico de acordo com [19].

Na tabela 4 estão expostos os valores encontrados para o bioensaio frente à *Artemia salina* com o componente majoritário do óleo, o eugenol.

A dose letal a 50 % (DL_{50}) do padrão de eugenol a partir do teste de toxicidade (a atividade larvicida frente à *Artemia salina*, avaliando o grau de letalidade pelo produto) foi igual a $18,53 \mu\text{g/mL}$, considerado altamente tóxico, ou seja ativo, de acordo com [19].

Comparando os resultados tanto do óleo quanto somente do seu componente majoritário, o eugenol, observa-se que ambos são ativos, ou seja, tóxicos frente aos testes com *Artemia salina*, mostrando eficiência na sua citotoxicidade. Pode-se observar também que o óleo é bem mais tóxico quando comparado ao padrão de eugenol, mostrado nos gráficos de regressão linear para mortalidade do microcrustáceo frente ao óleo testado.

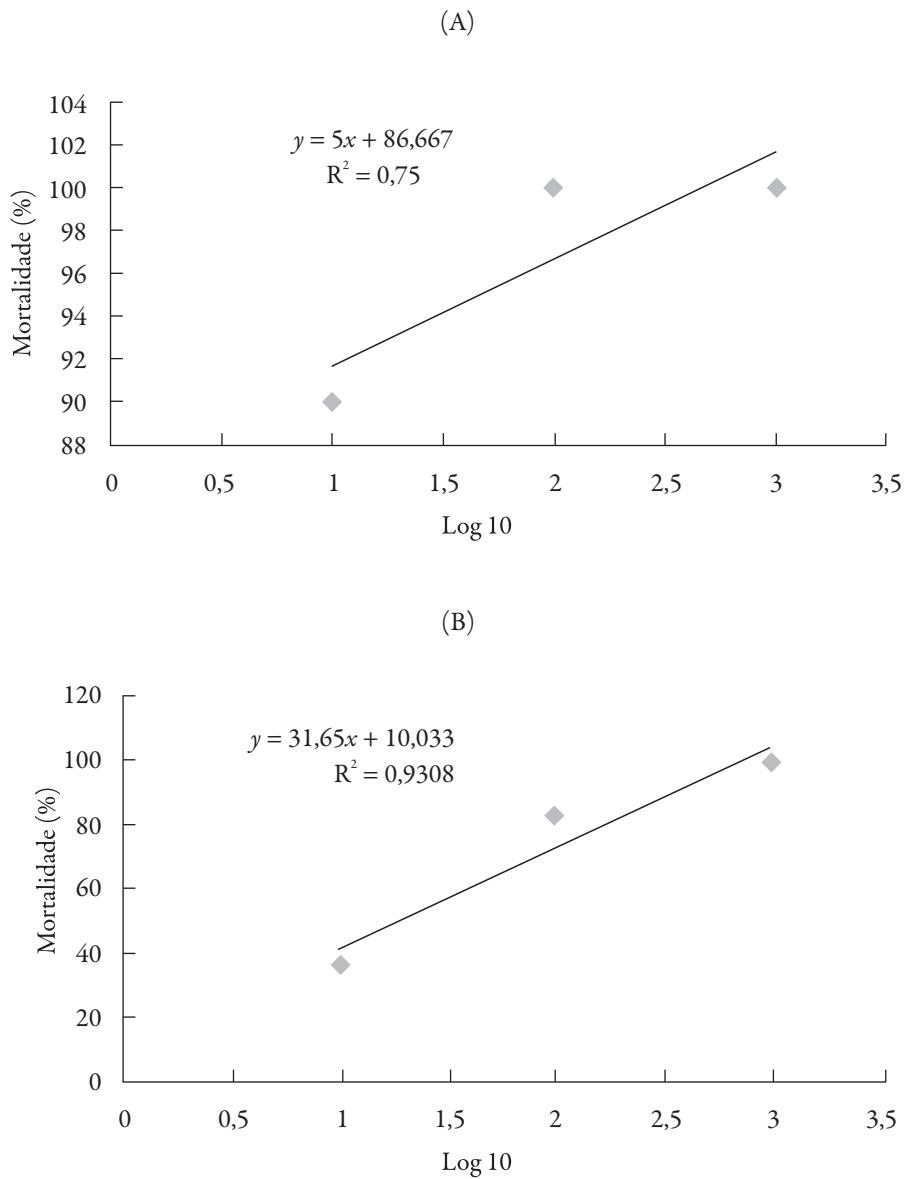


Figura 3. (A) Regressão linear do percentual de animais mortos do óleo essencial do cravo-da-índia (DL_{50}); (B) Regressão linear do percentual de animais mortos do padrão de eugenol (DL_{50}).

Tabela 4. Porcentagem de mortalidade por doses analisadas e valores de DL_{50} obtidos no bioensaio com *Artemia salina* para o padrão de eugenol.

Concentração do óleo essencial	Nº de indivíduos vivos após 24 horas			CNm*
	10 mg/L	100 mg/L	1000 mg/L	
10 mg/L	6	9	4	10
100 mg/L	3	1	1	10
1000 mg/L	0	0	0	10

*CNm: média do controle negativo.

A alta toxicidade do óleo do Cravo-da-índia frente à *Artemia salina* pode ser apontada pela presença do eugenol que é um forte agente bactericida, fungicida, antimicrobiano, anti-séptico e antialérgico, mas também pela mistura de outros componentes presentes nesse óleo, como por exemplo, o cariofileno e o copaeno que possuem um ótimo poder cicatrizante, diurético, antiinflamatório, aumentando assim o poder de toxicidade do óleo essencial.

Alguns estudos reafirmam o poder do sesquiterpeno cariofileno. Quando isolado do óleo essencial de *Cordia verbenacea*, este componente mostrou atividade antiinflamatória em diferentes modelos experimentais, utilizando-se nesse caso ratos [23]. Esta atividade do cariofileno também foi demonstrada no estudo da espécie *Bupleurum fruticoscens*, cujo óleo essencial mostrou forte ação antiinflamatória atribuída aos seus dois principais constituintes, α -pineno e cariofileno. A ação farmacológica desses compostos quando administrados juntos tornou-se similar à do óleo essencial completo de *B. fruticoscens* [24]. A administração oral de cariofileno em ratos inibiu significativamente a colite ulcerativa experimental induzida por dextran sulfato de sódio, abrindo caminho para a prevenção e o tratamento da colite [25].

Também [26] relatou que a administração oral do cariofileno em ratos inibiu显著mente a irritação da mucosa gástrica. Além disto, o composto mostrou atividade antiinflamatória sem nenhuma indicação de causar danos à mucosa gástrica, típicos de agentes antiinflamatórios não esteroidais. O composto óxido de cariofileno, também encontrado em alta proporção no óleo essencial de *P. neochilus* (15,54 %), é um reconhecido conservante de alimentos e cosméticos. Este sesquiterpeno mostrou atividade antifúngica em modelo experimental “in vitro” contra três espécies *Trichophyton* que causam infestações micóticas nos pés [27]. Vários constituintes de *Eugenia caryophyllata* foram isolados, identificados e tiveram sua bioatividade analisada. Dentre estes, óxido de cariofileno, cariofileno e α -humuleno mostraram-se potentes agentes anticarcinogênicos [28].

Logo, como teste de triagem, os ensaios com *Artemia salina* estão se destacando na “indicação de atividade antitumoral”. A literatura vem trazendo correlações entre a toxicidade geral com esse microcrustáceo e a citotoxicidade diante de linhagens de células humanas de tumores sólidos [29].

Segundo McLaughlin [29], o fato de se trabalhar com organismos relativamente simples torna mais fácil a indução de um retardo ou paralisação do ciclo celular normal por provocar alteração do processo mitótico, observou uma ótima correlação entre o teste de toxicidade frente *Artemia salina* e o teste de citotoxicidade, usando células 9 K (carcinoma humano de nasofaringe) e a partir desses resultados, utilizam o teste de *Artemia salina* como pré-clínico para testes de citotoxicidade com seis linhagens de células tumorais sólidas humanas. Estes autores observaram que a ED₅₀ (dose eficiente 50 %) nos testes de citotoxicidade é geralmente em torno de um décimo da DL₅₀ encontrada no teste com esse microcrustáceo.

CONCLUSÃO

No presente estudo, conclui-se que os parâmetros físico-químicos do óleo essencial do Cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*) apresentaram resultados satisfatório no que se diz respeito a avaliação da qualidade do óleo extraído. Além disso, houve a identificação segura e positiva do componente majoritário pela técnica de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas, CG-EM (baseando-se nos seus tempos de retenção) no qual os botões florais do *Syzygium aromaticum*, forneceram um óleo essencial cujo rendimento foi de 3,63%, m/v, um valor considerável bom para extração por hidrodestilação. No teste do bioensaio, os resultados mostraram a alta toxicidade do óleo essencial frente às larvas de *Artemia salina*.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as bolsas concedidas pela FAPEMA e ao CNPQ.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. M.H. Alma, M. Ertas, S. Nitz, H. Kollmannsberger, Chemical composition and content os essential oil from the bud of cultivated Turkish clove (*Syzygium aromaticum* L.), *BioResources*, **2**, 265-269 (2007).
2. M.L. Oliveira, G.L. Melo, A.R.R. Niella, V.R. Silva, Black root rot caused by *Rosellinia pepo*, a new disease of the clove tree in Brazil, *Trop. Plant.*, **33**, 90-95 (2008).
3. R.A. Oliveira, F.F. Oliveira, C.K. Sacramento, Óleos essenciais: perspectivas para o agronegócio de especiarias na Bahia, *Bahia Agricol.*, **8**, 46-48 (2007).
4. J.D.F. Silvestri, N. Paroul, E. Czyzewski, L. Lerin, I. Rotava, R.L. Cansian, A. Mossi, G. Tonazzzo, D. Oliveira, H. Treichel, Perfil da composição química e atividades antibacteriana e antioxidante do óleo essencial do cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata* Thunb.), *Rev. Ceres*, **57**, 589-594 (2010).
5. A.A. Craveiro, D.C. Queiroz, Óleos essenciais e química fina, *Quim. Nova*, **16**, 224-228 (1993).
6. K. Chaieb, H. Hajlaoui, T. Zmantar, A.B. Kahla-Nakbi, M. Rouabchia, K. Mahdouani, A. Bakhrouf, The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): A short review, *Phytother. Res.*, **21**, 501-506 (2007).
7. R.S. Affonso, M.N. Rennó, G.B.C.A. Slana, T.C.C. França, Aspectos químicos e biológicos do óleo essencial de cravo da Índia, *Rev. Virtual. Quim.*, **4**, 146-161 (2012).
8. Farmacopeia Brasileira IV, Parte 1, 4.^{ed}, Editora Atheneu, São Paulo, 1996, p. 1. 320.
9. F.J. Fabrowski, “Eucaliptus smithii R.T. Baker (Myrtaceae) como espécie produtora de óleo essencial no sul do Brasil”, tese de doutorado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), 2002.
10. B.N. Meyer, N.R. Ferrigni, J.E. Putnam, L.B. Jacobsen, D.E. Nichols, J.L. McLoughlin, A convenient general bioassay for active plant constituents, *Planta Med.*, **45**, 31-34 (1982).

11. G.G.F. Nascimento, J. Locatelli, P.C. Freitas, G.L. Silva, Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria, *Braz. J. Microbiology*, **31**, 247-256 (2000).
12. J.L. Carballo, Z.L. Hernández-Inda, P. Pérez, M.D. García-Grávalos, A comparison between two brine shrimp assays to detect in vitro cytotoxicity in marine natural products, *BMC Biotechnology*, **2**, 17 (2002).
13. V.E. Mouchrek Filho, "Estudos analíticos e modificações químicas por metilação e acetilação do eugenol contido no óleo essencial extraído das folhas da espécie *Pimenta dioica* Lindl.", tese de doutorado, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos (SP), 2000.
14. J.S. Chaar, "Estudos analíticos e modificação química por acetilação do linalol contido no óleo essencial da espécie *Aniba duckei* Kostermans.", tese de doutorado, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos (SP), 2000.
15. T.V. Reis, "Potencialidade das folhas do Craveiro-da-Índia cultivados no Sul da Bahia para extração de óleos essenciais", En: XLVI Congresso Brasileiro de Química, Associação Brasileira de Química, Salvador, 25 a 29 de setembro de 2006.
16. Aldrich, "Handbook of fine chemicals and laboratory equipment", Brasil, 2001, 804 p.
17. M. Özcan, J.C. Chalchat, Essential oil composition of *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum minimum* L. in Turkey, *Czech. J. Food. Sci.*, **20**, 223-228 (2002).
18. J. Barosa, "Teste de toxicidade do cobre para *Artemia salina*. Disciplina: Poluição e Ecotoxicologia Marinha", Faculdade de Ciências do Mar e do Ambiente, Universidade de Algarves. 2003. URL: <https://siweb.ualg.pt>, consultado em: 30 janeiro 2016.
19. M.F. Dolabella, "Triagem in vitro para a atividade antitumoral e anti-*T. cruzi* de extratos vegetais, produtos naturais e sintéticos", tese de mestrado, Belo Horizonte Universidade Federal de Minas Gerais, 1997.
20. W.D. Macrae, J.B. Hudson, G.H. Torres, Studies on the pharmacological activity of Amazonian Euphorbiaceae, *J. Ethnopharmacol.*, **22**, 143-172 (1988).
21. S. Sahpaz, Cytotoxic and antiparasitic activity from *Annona senegalensis* seeds, *Planta Med.*, **60**, 538 (1994).

22. T. Ojala, A bioassay using *Artemia salina* for detecting phototoxicity of plant courmarins, *Planta Med.*, **65**, 715-718 (1999).
23. E.S. Fernandes, G.F. Passos, R. Medeiros, F.M. da Cunha, J. Ferreira, M.M. Campos, L.F. Pianowski, J.B. Calixto, Anti-inflammatory effects of compounds alpha -humulene and trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*, *Eur. J. Pharmacol.*, **569**, 228-236 (2007).
24. S. Martin, E. Padilla, M.A. Ocete, J. Gálvez, J. Jiménez, A. Zarzuelo, Anti-inflammatory activity of the essential oil of *Bupleurum fruticosens*, *Planta Med.*, **59**, 533-536 (1993).
25. D.Q. Cho, V.G. Billerbeck, C.G. Roques, G. Michel, C. Marquier-Vinuales, J.M. Bessiere, The antifungal activity of essential oils as determined by different screening methods, *J. Essent. Oil Res.*, **12**, 256-266 (2000).
26. Y. Tambe, H. Tsujiuchi, G. Honda, Y. Ikeshiro, S. Tanaka, Gastric cytoprotection of the non-steroidal anti-inflammatory sesquiterpene, β -caryophyllene, *Planta Med.*, **62**, 469-470 (1996).
27. D. Yang, L. Michel, J.P. Chaumont, J. Millet-Clerc, Use of caryophyllene oxide as an antifungal agent in an *in vitro* experimental model of onychomycosis, *Mycopathologia*, **148**, 79-82 (1999).
28. G. Zheng, P.M. Kenney, L.K.T. Lam, Sesquiterpenes from clove (*Eugenia caryophyllata*) as potential anticarcinogenic agents, *J. Nat. Prod.*, **55**, 999-1003 (1992).
29. J.L. McLaughlin, "Crown-gall tumours in potato discs and brine shrimp lethality: Two simple bioassays for higher plant screening and fractionation", En: "Methods in plant biochemistry", editado por K. Hostettmann, Academic Press, London, v. 6, 1991, pp. 1-31.

COMO CITAR ESTE ARTIGO

P.R. Barros-Gomes, V.E. Mouchrek-Filho, W. Ferreira-Rabélo, A. Albuquerque do Nascimento, H. Costa-Louzeiro, W. da Silva-Lyra, M. Alves-Fontenele, Caracterização química e citotoxicidade do óleo essencial do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*), *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(1), 37-52 (2018).

Cualificación y experiencia de los vendedores de droguería para la dispensación de amoxicilina en una comuna de Santiago de Cali, Colombia

Jobany Castro Espinosa^{1*}, Luis Fernando Molineros²

¹ Grupo de Investigación en Salud Pública (GISAP), Centro de Estudios e Investigaciones en Salud (CEIS), Universidad Santiago de Cali, calle 5 No. 62-00, Santiago de Cali, Colombia.

² Universidad Mariana, calle 16 No. 37-07, San Juan de Pasto, Colombia.

* Correos electrónicos: jobanyce@yahoo.es; jobany.castro00@ysc.edu.co

Recibido para evaluación: 14 de agosto de 2017

Aceptado para publicación: 26 de diciembre de 2017

RESUMEN

Introducción. Un estudio en la comuna 5 de Santiago de Cali, encontró que el antibiótico más automedicado era la amoxicilina y que esta se asociaba a que fuese el vendedor de droguería quien la recomendaba. El presente estudio tiene como objetivo identificar la cualificación y experiencia de los vendedores de droguería en la comuna 5 de Santiago de Cali sobre la dispensación de amoxicilina. *Metodología.* Estudio de corte transversal en el que se encuestó un vendedor por droguería. Se estableció la asociación de la formación y experiencia con preguntas sobre uso del antibiótico. *Resultados y discusiones.* En su mayoría, los encuestados eran auxiliares de farmacia (35%), tenían más de cinco años de experiencia (81%); afirman que sus clientes pocas veces presentan la fórmula médica (58%) y que ellos recomiendan su uso (62%). La pregunta de mayor acierto fue la relacionada con las precauciones y la de menor acierto la del tiempo de tratamiento. El 71% de los que tienen más de cinco años de experiencia acertaron en la pregunta sobre los efectos adversos (OR = 10, $p < 0,05$). *Conclusiones.* Entre menor es el nivel de formación, más frecuentemente recomiendan el uso del antibiótico, y todos los que no tenían formación en farmacia lo recomiendan.

Palabras clave: amoxicilina, antibiótico, droguería, dispensación.

Summary

Qualification and experience from drugstore sellers for the dispensing of amoxicillin in a commune of Santiago de Cali, Colombia

Introduction. A study in the commune 5 from Santiago of Cali, found that the most prescribed antibiotic is amoxicillin and it is associated with the pharmacy sales person, who recommended it. The aim of this study was to identify the Qualification and experience that the pharmacy sales people in the commune 5 from Santiago of Cali have about the dispensation of amoxicillin. *Methodology.* Studies of Crosscut in the ones that surveyed a Pharmacist per drugstore. It established the association, the level of education and the experience with questions about the use of antibiotics. *Results and discussions.* In the majority of the people who were surveyed were auxiliaries of the pharmacy (35%) they had more than 5 year of experience (81%), the affirmation that their costumers hardly ever present the prescription (58%) and they recommend the use of it (62%). The question with more successful responses was the relation with the precautions and least successful was about the treatment time. The 71% of the Pharmacist that have more than 5 years of experience scored higher about the concern of adverse effects with the antibiotic ($OR = 10, p < 0,05$). *Conclusions.* Concerning the lower level of education the more frequently the Pharmacist recommend the use of antibiotics and every one that did not have Pharmacological education, recommended it.

Key words: Amoxicillin, antibiotic, drugstore, dispensation.

INTRODUCCIÓN

La utilización indiscriminada de los antibióticos relacionada con la resistencia microbiana [1-3], se ha considerado como un problema de salud pública mundial. La efectividad de estos se encuentra ligada al uso adecuado que se les dé; por esta razón, es imprescindible seguir las recomendaciones del prescriptor, tales como dosis, frecuencia y el tiempo de tratamiento, entre otras. No obstante, incluso en estos profesionales, la prescripción puede ser inapropiada, por la formulación de antibióticos en infecciones que no la requieren o inadecuada en las que sí la requieren [4]. También, en farmacéuticos estudiantes [5] y profesionales, la autoprescripción de antibióticos es una práctica común asociada a aspectos como la educación y la experiencia [6].

En países como Colombia, en los que la demanda de servicios de salud es alta, cada vez más la población en general ha optado por formas alternativas para manejar sus problemas de salud. Una de estas alternativas la constituyen las droguerías en donde las personas encuentran una salida rápida y económica. Sin embargo, al ser adquirido en estos establecimientos, los vendedores pueden recomendar su uso a la población en general, quienes con frecuencia acatan sus indicaciones por el desconocimiento que tienen al respecto y por la preferencia y la confianza que le tienen, como lo muestran varios estudios [7, 8].

En consecuencia, con el aumento de estos establecimientos, crecen las posibilidades de venta e incluso prácticas de automedicación. De acuerdo con cifras de censo de la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle (UES), para Santiago de Cali se ha presentado un aumento alrededor del 72% en el número de droguerías registradas en esta entidad entre 2011 y 2017. Dada las implicaciones que tiene el uso irracional de antibióticos, sobre todo en la resistencia microbiana, debería exigirse para su venta la presentación de la fórmula médica. Una forma de controlar esta venta es con la instauración de reglamentaciones legales que exijan este documento. En Bogotá, capital de Colombia, se expedieron normas locales que restringen la venta de antibióticos sin la fórmula médica. No obstante, a pesar de ello, un estudio realizado por Vacca y colaboradores [9] en el que se evaluó el cumplimiento de esta norma, encontró que el 80,3% de los vendedores de droguería tuvo la intención de vender un antibiótico sin que se presente la fórmula médica. En droguerías de cadena en donde no se dio la intención de venta, el vendedor recomendó adquirirlo en una droguería de barrio e incluso hubo la intención de vender otro medicamento o cambiar el antibiótico.

La amoxicilina es un antibiótico que pertenece a las penicilinas de amplio espectro, por lo que muchas veces es recomendada como primera línea en la mayoría de las infecciones más comunes. Esta se emplea en diagnósticos como la otitis [10, 11], sinusitis [10], amigdalitis [10], infecciones del tracto respiratorio [11], infecciones de la piel y tejidos blandos [11], entre otros. Según varios estudios, la amoxicilina y las penicilinas de amplio espectro son el antibiótico y el subgrupo farmacológico más consumido a nivel comunitario, en Colombia [7, 12-14], en América Latina [15] y en distintos países del mundo [16-22]. Su uso tan amplio ha llevado a sugerir que sea como efecto placebo en lugar del tratamiento específico en infecciones bacterianas [21]. Quizá, este ha llevado cifras de resistencia de microorganismos, como *Haemophilus influenzae* [16] y *Helicobacter pilori* [23]. También se debe considerar que su uso puede traer consigo efectos indeseables, tales como la toxicidad hepática [24].

Un estudio realizado en la comuna 5 de Santiago de Cali, encontró que la amoxicilina era el antibiótico más empleado en automedicación y que el vendedor de la droguería

es el que más influye para que se utilice este medicamento de forma automedicada [7]. Considerando el alto consumo de este antibiótico, las probabilidades de uso irracional, su relación con la resistencia microbiana y el reconocimiento como asesores en temas de la salud y, específicamente, con el uso de medicamentos que tienen los vendedores de drogería, se plantea como objetivo de estudio identificar la cualificación y experiencia que tienen los vendedores de drogería en una comuna de Santiago de Cali sobre la dispensación de amoxicilina.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en vendedores de drogelerías de la comuna 5 de Santiago de Cali. Esta comuna no cuenta con hospitales ni clínicas, sin embargo, posee un puesto y dos centros de salud. No se calculó tamaño de la muestra porque se incluyeron todas las drogelerías registradas en la UES para la comuna. Se encuestó un vendedor por cada drogelería, considerando como criterio de inclusión que la drogelería se encontrara registrada en la UES y, como criterios de exclusión, que al momento de buscar la drogelería la dirección no fuese encontrada, estuviera cerrada, que no se encontrara el encargado o que rechace participar en el estudio.

Se diseñó una encuesta con preguntas de opción de respuesta cerrada, que permitiera determinar la caracterización académica y profesional, la experiencia laboral y el conocimiento sobre el uso adecuado de la amoxicilina (véase anexo). Para el conocimiento, se tuvieron en cuenta aspectos relacionados con las instrucciones, el tiempo indicado de tratamiento, los efectos adversos, las precauciones, las indicaciones y las contraindicaciones [25].

A partir del listado de drogelerías registradas en la UES para la comuna 5, se programaron visitas de acuerdo con su ubicación según la dirección. El equipo encuestador se presentó a la dirección, preguntó por el encargado, le explicó los objetivos del estudio y después de aceptar participar se le solicitó la firma del consentimiento informado y después de su aprobación se aplicó la encuesta a un vendedor por cada drogelería. Se programaron dos visitas para cada drogelería: si en la primera visita no fue posible la aplicación de la encuesta, se programó una segunda, y si en esta tampoco fue posible, entonces se descartó la drogelería.

Las encuestas realizadas se digitaron en una hoja de cálculo de Excel para Windows, luego se migraron y se codificaron en una base de datos en Stata versión 10, con la cual se evaluaron las asociaciones entre las variables de caracterización académica y experiencia con variables de conocimiento. Para ello, se estimó el *odds ratio* (OR), se esta-

bleció como asociados valores diferentes a cero, se consideró la significancia estadística si al aplicar la prueba de chi² se obtenía un valor de $p < 0,05$ y que el intervalo de confianza no contuviera el 1 como valor nulo. Estas asociaciones se realizaron con fines exploratorios, por lo que no se pretende establecer inferencias.

Este estudio se rigió por la normatividad nacional para investigaciones en seres humanos (Resolución 8430 de 1993), por lo que los sujetos fueron previamente consultados a través de un consentimiento informado. Se custodiaron los datos recogidos para resguardar la intimidad y la confidencialidad de los participantes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En total, se realizaron 26 encuestas a este mismo número de droguerías que corresponde al 82% del total registrado para esta comuna. De las droguerías no incluidas en el estudio, en dos de ellas no se encontró la dirección y en cuatro el personal encargado no aceptó participar en el estudio. Las mujeres representaron el 62% (IC: 41% a 81%) de los encuestados, y el 81% tiene más de cinco años de experiencia en la dispensación de medicamentos. El nivel de escolaridad más frecuente fue el de técnico, con 42% (IC: 22% a 63%), y la mayoría afirma que los clientes que le solicitan amoxicilina en pocas ocasiones presentan la fórmula médica, con 58% (IC: 37% a 78%); el 62% (IC: 41% a 82%) recomienda su uso a los clientes y estos, en su mayoría, afirman que lo hacen por conocimiento bibliográfico del medicamento, con 50% (22% a 77%) (tabla 1).

En cuanto a la formación, se tiene que el Regente de Farmacia es de nivel tecnológico, el auxiliar de farmacia es de nivel técnico y el expendedor de drogas, según el Decreto 1070 de 1990 del Ministerio de Salud de Colombia [26], es una persona que acredita edad y experiencia como vendedor de droguería. Al analizar la tendencia para recomendar amoxicilina con respecto a la formación, se aprecia que entre menor es el nivel de escolaridad, mayor es la frecuencia con la que se recomienda, a pesar de que no se realiza correlación entre estas dos variables, por ser un número de datos pequeños (4 datos). Para el caso de profesiones diferentes a las del área farmacéutica, todos los encuestados refieren recomendar este medicamento (figura 1). Esta situación es de considerar, porque personas que no tienen formación farmacéutica pueden estar recomendando inadecuadamente el uso de este antibiótico. Con respecto a la experiencia, el 57% (IC: 34% a 80%) de los que tienen más de cinco años de experiencia, recomiendan el uso de amoxicilina.

Tabla 1. Características de los participantes.

Variable	n	%	IC		ES
Sexo (total = 26)					
Hombres	10	38%	18%	a	58%
Mujeres	16	62%	41%	a	81%
Escolaridad (total = 26)					
Primaria	1	4%	-4%	a	12%
Bachiller	5	19%	3%	a	35%
Técnico	11	42%	22%	a	63%
Tecnológico	8	31%	12%	a	50%
Profesional	1	4%	-4%	a	12%
Título (total = 26)					
Expededor de drogas	5	19%	3%	a	35%
Auxiliar de farmacia	9	35%	15%	a	54%
Regente de farmacia	7	27%	9%	a	45%
Otros	5	19%	3%	a	35%
Experiencia como vendedor (total = 26)					
Menos de 1 año	2	8%	-3%	a	19%
Entre 1 y 2 años	2	8%	-3%	a	19%
Más de 2 años y hasta 5 años	1	4%	-4%	a	12%
Más de 5 años	21	81%	64%	a	97%
Traen la fórmula médica (total = 26)					
Siempre	3	12%	-2%	a	25%
La mayoría de las veces	7	27%	9%	a	45%
Pocas veces	15	58%	37%	a	78%
Nunca	1	4%	-4%	a	12%
Recomienda amoxicilina (total = 26)					
Sí	16	62%	41%	a	82%
No	10	38%	18%	a	58%
Motivo por el que recomienda (total = 16)					
Uso frecuente	4	25%	1%	a	49%
Experiencia de uso	3	19%	-3%	a	40%
Conocimiento	8	50%	22%	a	77%
Otro	1	6%	-7%	a	19%

*Frecuencia (n); porcentaje (%); intervalo de confianza al 95% (IC); error estándar (ES).

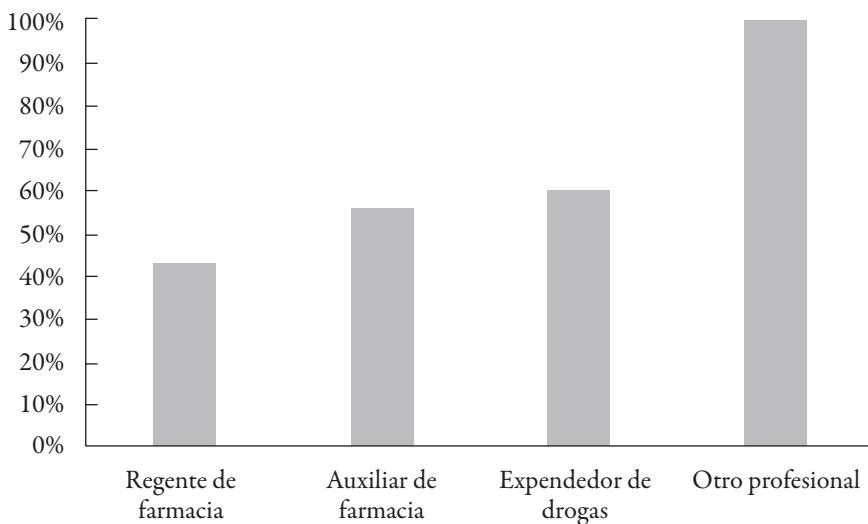


Figura 1. Porcentaje de quienes afirman recomendar el uso de amoxicilina por formación.

En el artículo 5.1.3 de la Resolución 1403 de 2007 del Ministerio de la Protección Social de Colombia [27], se describe la información que se debe brindar sobre el uso adecuado de los medicamentos a fin de contribuir, de manera efectiva, al cumplimiento del efecto terapéutico previsto por el prescriptor; además, aclara que se debe informar sobre las condiciones de almacenamiento, forma de reconstituirlos, medición de la dosis, cuidados que se deben tener en su administración, interacciones con alimentos y otros medicamentos, advertencias sobre eventos adversos, problemas relacionados con medicamentos, problemas afines con la utilización de medicamentos y la importancia de la adherencia a la terapia. Cuando el dispensador no sea Químico Farmacéutico o Tecnólogo Regente de Farmacia, la información debe suministrarse sobre el almacenamiento, la forma de reconstitución de medicamentos cuya administración sea por vía oral, la medición de la dosis, los cuidados en la administración del medicamento y la importancia de la adherencia. Esto quiere decir que, de acuerdo con el nivel de la profesión, el dispensador puede brindar al usuario cierta información. En este sentido, para el caso de los regentes de farmacia (20%) y para el auxiliar de farmacia y el expendedor de drogas (29%), brindaban la información correspondiente según su nivel de formación acorde con lo estipulado por la norma.

En la figura 2 se muestra la proporción de acierto en las respuestas relacionadas con las recomendaciones dadas por el vendedor a sus clientes. En esta se observa que la pregunta de mayor acierto es la relacionada con las “precauciones” (85%), mientras que

la de menor acierto, la referida al “tiempo indicado de tratamiento” (31%). Este es un hallazgo para tener en cuenta, dado que el tiempo de tratamiento de los antibióticos se relaciona con su efectividad o a la generación de resistencia microbiana. El tiempo de tratamiento promedio de este antibiótico en diferentes países europeos es variable [28]. Según un estudio realizado en niños con neumonía, un tiempo de tratamiento de tres días era igualmente efectivo que el de cinco días y que, por el contrario, las posibilidades de eventos adversos aumentan con el incremento del tiempo de tratamiento [29]. También se debe considerar que este antibiótico, aunque en baja proporción, puede provocar efectos adversos, tales como toxicidad hepática [24].

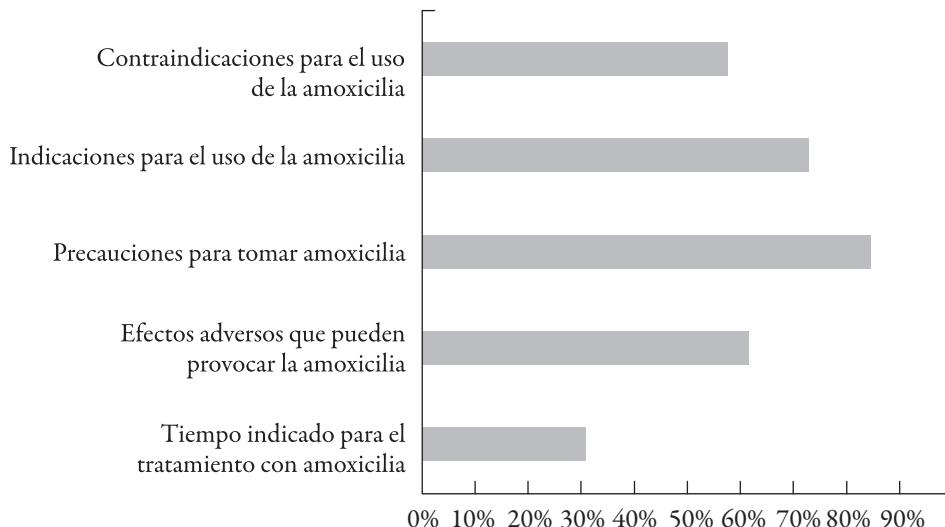


Figura 2. Proporción de acierto en las preguntas sobre las prácticas de dispensación de amoxicilina.

El análisis bivariado entre el nivel de la profesión y el acierto en la respuesta correcta se muestra en la tabla 2. Al analizar el nivel de formación del encuestado con las preguntas en las que menos acertaron (aquellas con porcentaje de acierto menor al 50%), se encontró que para el Regente de Farmacia fueron las “instrucciones” (43%) y el “tiempo de tratamiento” (43%); en los auxiliares de farmacia, las “instrucciones” (11%), el “tiempo de tratamiento” (22%) y las “contraindicaciones” (44%); para los expendedores de drogas, las “instrucciones” (11%); y para los que no tienen formación farmacéutica, las “instrucciones” (20%), el “tiempo de tratamiento” (0%) y los “efectos adversos” (20%). En cuanto al tiempo de experiencia, se encontró que en los de más

de cinco años de experiencia, el menor acierto lo fueron las “instrucciones” (24%) y el “tiempo de tratamiento” (38%).

Con respecto a la asociación positiva ($OR > 1$), se encontró que para los expendedores de drogas hubo asociación positiva entre esta profesión e informar correctamente el tiempo de tratamiento ($OR = 4,8$), los efectos adversos ($OR = 3$) y las contraindicaciones ($OR = 1,12$). Todos los auxiliares de farmacia acertaron en las indicaciones del medicamento, se asoció este título con brindar información correcta sobre los efectos adversos ($OR = 3,1$) y las precauciones ($OR = 1,71$). Para los regentes de farmacia, esta profesión está asociada con brindar información correcta sobre las instrucciones ($OR = 4,3$), el tiempo de tratamiento ($OR = 2,1$) y las precauciones ($OR = 1,12$). A pesar de estas asociaciones, ninguna de ellas resultó con significancia estadística. Con relación al tiempo de experiencia, hubo asociación positiva entre tener más de cinco años de experiencia y responder correctamente las instrucciones ($OR = 1,25$), los efectos adversos ($OR = 10$), precauciones ($OR = 1,5$) e indicaciones ($OR = 2,13$). Tener más de cinco años de experiencia y no poseer formación en farmacia, se asociaron ambas variables con acertar en la pregunta sobre los efectos adversos, siendo esta asociación de significancia estadística según el valor de $p < 0,05$, pero no lo fue de acuerdo con el intervalo de confianza, porque el mencionado intervalo incluyó el número 1 como valor nulo.

Tabla 2. Análisis bivariado entre la profesión y el tiempo de experiencia con el acierto a las preguntas de conocimiento sobre uso de amoxicilina.

Variables	%	OR	IC		Valor de p
Regente de farmacia					
Instrucciones correctas	43%	4*	0,36	a	41,05
Tiempo tratamiento correcto	43%	2,1*	0,21	a	17,65
Efectos adversos correctos	57%	0,78	0,09	a	6,99
Precauciones correctas	86%	1,12*	0,07	a	68,77
Indicaciones correctas	57%	0,35	0,039	a	3,59
Contraindicaciones correctas	57%	0,96	0,12	a	8,56
Auxiliar de farmacia					
Instrucciones correctas	11%	0,3	0,005	a	3,62
Tiempo tratamiento correcto	22%	0,52	0,04	a	4,26
Efectos adversos correctos	78%	3,1*	0,39	a	37,68
Precauciones correctas	89%	1,71*	0,11	a	101,1
Indicaciones correctas	100%	No estimado	No estimado		0,02**
Contraindicaciones correctas	44%	0,43	0,061	a	3,02

Tabla 2. Análisis bivariado entre la profesión y el tiempo de experiencia con el acierto a las preguntas de conocimiento sobre uso de amoxicilina (*continuación*).

Variables	%	OR	IC		Valor de p
Expededor de drogas					
Instrucciones correctas	20%	0,8	0,01	a 11,22	0,8
Tiempo tratamiento correcto	60%	4,8*	0,39	a 68,31	0,11
Efectos adversos correctos	80%	3*	0,23	a 163,9	0,34
Precauciones correctas	80%	0,67	0,04	a 43,64	0,75
Indicaciones correctas	60%	0,47	0,04	a 7,34	0,46
Contraindicaciones correctas	60%	1,12*	0,1	a 16,09	0,91
Sin formación farmacéutica					
Instrucciones correctas	20%	0,8	0,01	a 11,22	0,85
Tiempo tratamiento correcto	0%	0	0	a 1,47	0,09
Efectos adversos correctos	20%	0,1	0,002	a 1,4	0,03**
Precauciones correctas	80%	0,66	0,04	a 43,64	0,75
Indicaciones correctas	60%	0,47	0,04	a 7,34	0,46
Contraindicaciones correctas	80%	3,63*	0,28	a 196,6	0,26
Tener más de cinco años de experiencia					
Instrucciones correctas	24%	1,25*	0,09	a 73,7	0,85
Tiempo tratamiento correcto	38%	No estimado	No estimado		0,097
Efectos adversos correctos	71%	10*	0,71	a 524,2	0,03**
Precauciones correctas	86%	1,5*	0,02	a 25,3	0,75
Indicaciones correctas	76%	2,13*	0,13	a 24,28	0,46
Contraindicaciones correctas	57%	0,88	0,06	a 9,62	0,9

Porcentaje que respondió de forma acertada (%); *odds ratio* (OR); intervalo de confianza (IC).

* Asociación positiva OR > 1.

** Significancia estadística $p < 0,05$.

Al promediar los porcentajes de acierto por cada profesión, se encontró que el expededor de drogas tuvo el promedio más alto con 60%, aunque sin mucha diferencia le siguen el Regente de Farmacia y el auxiliar de farmacia, cada uno con el 57%. Tener más de cinco años de experiencia presentó un promedio del 59%.

Las personas del común generalmente tienen un conocimiento escaso sobre los antibióticos, lo que contribuye a su uso inadecuado. En Lituania, en el norte de Europa, el 61% de las personas tenían un conocimiento considerado como malo de los antibióticos y

casi la mitad de ellos los identificó incorrectamente como eficaces contra los virus. El bajo nivel de escolaridad se asoció con el menor conocimiento de estos medicamentos y la mayor información sobre su uso es recibida a partir de médicos y farmacéuticos [8]. Entonces, es imprescindible mejorar el conocimiento de la población general acerca del uso apropiado de los antibióticos [30], por lo que la cualificación y experiencia de los vendedores de droguerías, que son quienes lo recomiendan, puede contribuir a la adopción de actitudes de restricción apropiadas en el uso de estos medicamentos [31] y de esta manera aumentar la concientización al respecto.

Las actitudes de los farmacéuticos al problema de la resistencia microbiana pueden ser atribuidas a responsabilidades externas, los pacientes, los médicos, otros farmacéuticos y a médicos veterinarios. Algunas de estas actitudes pueden conducir a la dispensación de antibióticos sin la presentación de la fórmula médica [32]. Es necesario llevar a cabo programas de educación que concienticen sobre los antibióticos, tanto a los vendedores como al público en general, como una de las alternativas para combatir la resistencia microbiana [33].

Un estudio realizado por Viberg [34] en Tanzania, encontró que no siempre en la droguería se recomienda adecuadamente de acuerdo con la afección que se tenga, creyéndose que los antibióticos pueden ser empleados en enfermedades virales, para el dolor de cabeza, para la debilidad e incluso para todas las enfermedades. Este antibiótico, como muchos otros, puede presentar un aumento de su consumo en ciertos períodos del año, tal como los meses de invierno [17], aumentando sus probabilidades de uso inadecuado. A pesar de ser el antibiótico de mayor prescripción en otitis, infecciones del tracto respiratorio, de la piel y de los tejidos blandos, Currie y colaboradores [11] mostraron que la amoxicilina era la de menor tasa de fracaso del tratamiento.

Se declara como limitación del presente estudio, la poca cantidad de droguerías y, por ende, de datos totales analizados, que en gran medida pudo haber influido en que no se encontraran asociaciones con significancia estadística. No obstante, se tomó esta cantidad porque se pretendía continuar con la misma comuna en la que inicialmente se había trabajado antes en un estudio sobre automedicación con antibióticos [7], pretendiendo continuar con el tema y el área de estudio. Otra limitación fue el hecho de no verificar el título ni el tiempo de experiencia de los encuestados, dado que se captó a partir de lo que ellos mismos declararon.

Este estudio procura seguir aportando en la comprensión de la importancia del vendedor de la droguería en el uso de antibióticos y de cierta forma, llamar la atención a la necesidad de implementar medidas de restricción en la venta de estos medicamentos, con el fin de contribuir de forma indirecta en reducir la resistencia microbiana asociada al uso inadecuado de antibióticos.

CONCLUSIÓN

El nivel de escolaridad de los vendedores de droguería influye, de manera decisiva, en que estos recomiendan a los usuarios el uso de amoxicilina; aunado a lo anterior, todos los que no tenían formación en farmacia también lo recomiendan.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece muy especialmente a Johana Andrea Montes Gómez y Nancy Milena Torres Lamprea, por su importante labor en la recolección de los datos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. B.G. Bell, F. Schellevis, E. Stobberingh, H. Gossens, M. Pringle, A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance, *BMC Infect. Dis.*, **14**(13), 1-25 (2014).
2. H. Goossens, M. Ferech, S.R. Vander, M. Elseviers (for the ESAC Project Group), Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study, *The Lancet*, **365**, 579-587 (2005).
3. H. Goosens, Antibiotic consumption and link to resistance, *Clin. Microbiol. Infect.*, **15**(Suppl 3), 12-15 (2009).
4. R. Rotaeche del Campo, D. Vicente-Anza, C. Mozo-Avellaneda *et al.*, Idoneidad de la prescripción antibiótica en atención primaria en la comunidad Autónoma Vasca, *Atención Primaria*, **27**(9), 642-648 (2001).
5. Z. Saleem, H. Saeed, M. Ahmad, M. Yousaf, H.B. Hassan, A. Javed, N. Anees, S. Maharjan, Antibiotic self-prescribing trends, experiences and attitudes in upper respiratory tract infection among pharmacy and non-pharmacy students: A study from Lahore, *PLoS ONE*, **11**(2), 1-15 (2016).

6. T. Belkina, N. Duvanova, J. Karvovskaja, T.J. Duintjer, J. Vlcek, Antibiotic use practices of pharmacy staff: A cross-sectional study in Saint Petersburg, the Russian Federation, *BMC Pharmacol. Toxicol.*, **18**(11), 1-6 (2017).
7. J. Castro, J.F. Arboleda, P. Samboni, Prevalencia y determinantes de automedicación con antibióticos en una comuna de Santiago de Cali, Colombia, *Rev. Cubana Farm.*, **48**(1), 43-54 (2014).
8. E. Pavyde, V. Veikutis, A. Maciuliene, V. Maciulis, K. Petrikonis, E. Stankevicius, Public knowledge, beliefs and behaviour on antibiotic use and self-medication in Lithuania, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **12**, 7002-7016 (2015).
9. C.P. Vacca, C.Y. Niño, L. Reveiz, Restricción de la venta de antibióticos en farmacia de Bogotá, Colombia: estudio descriptivo, *Rev. Panam. Salud Pública*, **30**(6), 586-591 (2011).
10. C.A. Álvarez, C.C. Martínez, O.A. Vidal, V. Saavedra, N.A. Iglesias, V.X. Forga, Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio, *Atención Primaria*, **30**(8), 490-495 (2002).
11. C.J. Currie, H. Berni, S. Jenkins-Jones, Ch.D. Poole, M. Ouwens, S. Driessen, H. Voogd, C.C. Butler, C.L. Morgan, Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991-2012: Longitudinal analysis, *BMJ*, **349**, g5493 (2014).
12. J. Castro, A. Patiño, M. Carabalí, Estudio de utilización de antibióticos a partir de las ventas en droguerías de una comuna de Santiago de Cali (Colombia), *Rev. Org. Farm. Ibero-Latinoam.*, **22**(4), 184-191 (2012).
13. J. Castro, L.F. Molineros, Consumo de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en Santiago de Cali, Colombia, *Rev. Cubana Farm.*, **50**(1) (2016). URL: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v50n1/far07116.pdf>.
14. A.J. Machado, S.D. González, Dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en una población colombiana, *Rev. Salud Pública*, **11**(5), 734-744 (2009).
15. V.J. Wirtz, A. Dreser, R. Gonzales, Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007, *Rev. Panam. Salud Pública*, **27**(3), 219-225 (2010).
16. F.S. Miguélez, S.E. Moreno, A.M. Gutiérrez, R.S. Hernando, Prescripción de antibióticos y cambios en las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Segovia (2007-2011), *Rev. Esp. Quimioter.*, **27**(1), 28-35 (2014).

17. S. Malo, L. Bjerrum, C. Feja, M.J. Lallana, J.M. Abad, H.M.J. Rabanaque, The quality of outpatient antimicrobial prescribing: A comparison between two areas of northern and southern Europe, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **70**, 347-353 (2014).
18. M. Ferech, S. Coenen, K.S. Malhotra, K. Dvorakova, E. Hendrichx, C. Suetens, Goossens, European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe, *J. Antimicrob. Chemother.*, **58**, 401-407 (2006).
19. M. Low, O. Nitzan, H. Bitterman, C. Cohen, A. Hammerman, N. Lieberman, R. Raz, R.D. Balicer, Trends in outpatient antibiotic use in Israel during the years 2000-2010: Setting targets for an intervention, *Infection*, **41**, 401-407 (2013).
20. C. Franchi, M. Sequi, M. Bonati, A. Nobili, L. Pasina, A. Bortolotti, I. Fortino, L. Merlino, A. Clavenna, Differences in outpatient antibiotic prescription in Italy's Lombardy region, *Infection*, **39**, 299-308 (2011).
21. M. Murphy, C.P. Bradley, S. Byrne, Antibiotic prescribing in primary care, adherence to guidelines and unnecessary prescribing-an Irish perspective, *BMC Family Pract.*, **13**, 43 (2012).
22. A. Versporten, G. Bolokhovets, L. Ghazaryan *et al.* (WHO/Europe – ESAC Project Group), Antibiotic use in Eastern Europe: A cross national database study in coordination with the WHO regional Office for Europe, *Lancet Infect. Dis.*, **14**, 381-387 (2014).
23. A.A. Trespalacios, R.W. Otero, M.R. Mercado, Resistencia de *Helicobacter pilori* a metronidazol, claritromicina y amoxicilina en pacientes colombianos, *Rev. Colomb. Gastroenterol.*, **25**(1), 31-38 (2010).
24. H. Bolzan, J. Spatola, R. Castelletto, J. Curciarello, Colestasis intrahepática inducida por amoxicilina sola, *Gastroenterol. Hepatol.*, **23**, 237-239 (2000).
25. T.A. Londoño, “PR Vademecum”, 7^a edición, Licitelco S.A., Panamericana Formas e Impresos S.A., Bogotá, 2007.
26. Decreto 1070 de 1990, por el cual se reglamenta la Ley 23 de 1962, artículo 6º y parcialmente la Ley 17 de 1974. Ministerio de Salud, República de Colombia, 22 de mayo de 1990.
27. Resolución 1403 de 2007, por la cual se determina el modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Pro-

- cedimientos y se dictan otras disposiciones. Ministerio de la Protección Social, república de Colombia, 14 de mayo de 2007.
28. A. Mor, T. Froslev, R.W. Thomsen *et al.*, Antibiotic use varies substantially among adults: A cross-national study from five European countries in the ARITMO project, *Infection*, **43**, 453-472 (2015).
 29. G. Agarwal, S. Awasthi, S.K. Kabra, A. Kaul, S. Singhi, S.D. Walter (ISCAP Study Group), Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: A multicenter randomised controlled trial, *BMJ*, **328**, 791 (2004).
 30. E. Black, A. Cartwright, S. Bakhariba, E. Al-Mekaty, D. Alsahan, A qualitative study of pharmacists' perceptions of, and recommendations for improvement of antibiotic use in Qatar, *Int. J. Clin. Pharm.*, **36**, 786-794 (2014).
 31. M. Vallin, M. Polyzoi, G. Marrone, S. Rosales-Klintz, K. Tegmark-Wisell, C. Stalsby Lundborg, Knowledge and attitudes towards antibiotic use and Resistance—A latent class analysis of Swedish population-Based sample, *PLoS ONE*, **11**(4), e0152160 (2016).
 32. F. Roque, S. Soares, L. Breitenfeld, A. López-Durán, A. Figuiras, M.T. Herdeiro, Attitudes of community pharmacists to antibiotic dispensing and microbial resistance: A qualitative study in Portugal, *Int. J. Clin. Pharm.*, **35**, 417-424 (2013).
 33. J. Carlet, Ten tips on how to win the war against resistance to antibiotics. *Intensive Care Medicine*, **41**, 899-901 (2015).
 34. N. Viberg, W. Kalala, P. Mujinja, G. Tomson, L.C. Stalsby, "Practical knowledge" and perceptions of antibiotics and antibiotic resistance among drugsellers in Tanzania private drugstore, *BMC Infect. Dis.*, **10**(270), 2-9 (2010).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

J. Castro-Espinosa, L.F. Molineros, Cualificación y experiencia de los vendedores de droguería para la dispensación de amoxicilina en una comuna de Santiago de Cali, Colombia, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(1), 53-70 (2018).

ANEXO

Cualificación y experiencia de los vendedores de las droguerías de la comuna 5 de Santiago de Cali para la dispensación de amoxicilina

Esta encuesta no tendrá repercusiones legales, se realiza con fines académicos, sus resultados son privados y se hará de forma anónima.

Fecha: _____ Sexo: Masculino () Femenino ()

CARACTERIZACIÓN DEL ENCUESTADO

1. ¿Cuál es el máximo nivel de educación que posee?:

a) Primaria	b) Bachiller	c) Técnico	d) Tecnólogo	e) Profesional universitario
-------------	--------------	------------	--------------	------------------------------

2. ¿Qué título posee? (puede escoger más de una opción):

a) Expendedor de drogas	b) Auxiliar de droguería	c) Regente de farmacia	d) Químico farmacéutico	e) Otro, ¿cuál? _____
-------------------------	--------------------------	------------------------	-------------------------	-----------------------

3. Mencione en qué año terminó sus estudios:

a) Bachiller: _____	b) Auxiliar de droguería: _____	c) Regente de farmacia: _____	d) Químico farmacéutico: _____	e) Otro: _____
---------------------	---------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	----------------

4. ¿Cuál es su experiencia como vendedor de medicamentos?

a) Menos de 1 año	b) Entre 1 y 2 años	c) Más de 2 años y hasta de 5 años	d) Más de 5 años
-------------------	---------------------	------------------------------------	------------------

5. Cantidad de vendedores de medicamentos que hay en esta droguería:

a) 1	b) 2	c) 3	d) 4	e) más de 5
------	------	------	------	-------------

PRÁCTICAS DE DISPENSACIÓN DE AMOXICILINA

6. ¿Recomienda usted el uso de amoxicilina?

a) Sí	b) No			
-------	-------	--	--	--

7. Si la respuesta en la anterior pregunta fue SÍ, marque cuál o cuáles de los siguientes motivos lo inducen a recomendar amoxicilina:

a) Precio del medicamento	b) Uso frecuente del medicamento	c) Experiencia de uso del medicamento	d) Conocimiento bibliográfico del medicamento	e) Obtención de ganancias por la venta del medicamento
---------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	---	--

f) Otro, ¿cuál?: _____				
---------------------------	--	--	--	--

8. ¿Sus clientes acostumbran a traer la fórmula médica para comprar amoxicilina?

a) Siempre	b) La mayoría de las veces	c) Pocas veces	d) Nunca
------------	----------------------------	----------------	----------

9. ¿Cuál de las siguientes instrucciones brinda usted para el uso de la amoxicilina?

- a) Condiciones de almacenamiento, cómo reconstituirlos y medir la dosis, cuidados en la administración e importancia de la adherencia a la terapia.
- b) Condiciones de almacenamiento, cómo reconstituirlos y medir la dosis, cuidados en la administración e importancia de la adherencia a la terapia, interacciones con alimentos o medicamentos, contraindicaciones y advertencias sobre efectos adversos.
- c) Interacciones con alimentos o medicamentos, tiempo del tratamiento, consecuencias de no seguir el tratamiento indicado y advertencias sobre efectos adversos.
- d) Tiempo del tratamiento, cómo reconstituir el medicamento, contraindicaciones.
- e) No brinda instrucciones para el uso de la amoxicilina.

10. ¿Cuál cree usted que es el tiempo indicado para el tratamiento con amoxicilina?:

a) 1 día	b) 7 días	c) 2 a 3 días después de mejoría	d) Otro, ¿cuál?: _____
----------	-----------	--	------------------------

11. Indique los posibles efectos adversos que puede provocar la amoxicilina:

- a) Pérdida de la visión, reacciones alérgicas, náuseas.
- b) Dolor de cabeza, cistitis, hemorragia, somnolencia.
- c) Diarrea, náuseas, vómito, erupciones cutáneas.
- d) Somnolencia, ansiedad, fiebre, vómito, taquicardia.
- e) No provoca ningún efecto adverso.

12. Señale las precauciones que usted le indica al paciente para tomar amoxicilina:

- a) Evitar actividades que requieran su atención, evitar el consumo de alcohol, suspender el medicamento si desaparecen los síntomas.
- b) No consumir el medicamento si sufre de hipertensión, consultar con el médico si presenta molestia estomacal, aumentar el tiempo de tratamiento si persisten los síntomas.
- c) No consumir el medicamento en caso de arritmias, no aumentar la dosis, no manejar ni realizar actividades riesgosas.
- d) Evitar el consumo de alcohol mientras recibe este tratamiento, administrarse el período de tratamiento completo incluso si desaparecen los síntomas, no aumentar la dosis.
- e) No indica precauciones al paciente para la toma de amoxicilina.

13. De las siguientes opciones, marque las indicaciones para el uso de la amoxicilina:

- a) Sinusitis, amigdalitis, otitis media, bronquitis, neumonía, cistitis.
- b) Conjuntivitis, resfriado común, anemia, abscesos, bronquitis, neumonía.
- c) Otitis media, amigdalitis, hemorroides, alergias, anemia.
- d) Cistitis, infecciones de heridas, resfriado común, conjuntivitis.

14. ¿Cuáles de estas opciones son contraindicaciones para el uso de la amoxicilina?:

- a) Hipertensión arterial, diabetes, lactancia.
- b) Alergia a la penicilina, embarazo, lactancia, insuficiencia renal.
- c) Enfermedad hepática, pérdida del apetito, embarazo.
- d) Menores de 2 años, alergia a la penicilina, anemia, colesterol alto.
- e) Ninguna de las anteriores es contraindicación para el uso de la amoxicilina.

A detecção eletroquímica da lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente. Uma possibilidade teórica a ser avaliada

Volodymyr V. Tkach^{1,2}, Yana G. Ivanushko¹, Svitlana M. Lukanova¹, Marta V. Kushnir¹, Sílvio C. de Oliveira², Ana P. Alves², Reza Ojani³ e Petró I. Yagodynets¹

¹ Universidade Nacional de Chernivtsi, 58012, Rua de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

² Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Sen. Felinto. Müller, 1555, C/P. 549, 79074-460, Campo Grande, MS, Brasil.

³ Universidade de Mazandarã, 47416-95447, 30 km. da Rodovia de Forças Aéreas Iranianas, Babolsar, República Islâmica do Irã.

Recebido em: 09 de Setembro de 2016

Aceito em: 26 de Dezembro de 2017

RESUMO

O comportamento eletroquímico da lidocaína durante a sua eletrooxidação sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente em meio levemente básico, realizada para fins electroanalíticos, foi avaliado do ponto de vista mecanístico matemático. Da análise foi feita uma conclusão acerca do desempenho do CoO(OH) como modificador de elétrodo na eletrooxidação da lidocaína *in vivo* e *in vitro*. Foi, outrossim, verificada a possibilidade da realização das instabilidades oscilatória e monotônica no sistema.

Palavras-chave: segurança de medicação, elétrodos quimicamente modificados, lidocaína, oxihidróxido de cobalto, estado estacionário estável.

Summary

Lidocaine CoO(OH) -assisted electrochemical determination. A theoretical possibility to be evaluated

The electrochemical behavior of lidocaine during its electrooxidation over trivalent cobalt oxyhydroxide in lightly alkaline medium, realized for electroanalytical purposes, was evaluated from the mechanistic mathematical point of view. From

analysis a conclusion has been made of the electroanalytical function of CoO(OH) as an electrode modifier for lidocaine electrooxidation *in vivo* and *in vitro*. Also, the possibility of oscillatory and monotonic instabilities has been verified in the system.

Key words: Medication security, chemically modified electrodes, lidocaine, cobalt(III)oxyhydroxide, stable steady-state.

INTRODUÇÃO

Hodiernamente, o uso dos métodos eletroquímicos na detecção de presença e(ou) concentração de fármacos tornou-se um dos apetrechos analíticos flexíveis, baratos, e eficientes [1-10]. Dentre eles, um lugar especial ocupam os elétrodos quimicamente modificados (EQM) [5-10], pois o serem capazes de combinar a precisão, exatidão, rapidez e afinidade aos analitos lhes dá um amplo espectro de uso.

Por outro lado, a lidocaína 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida é um dos anestéticos locais mais usados hoje em dia [11-18] (fig. 1), podendo ser aplicado mesmo em pequenas intervenções cirúrgicas. Sintetizado em 1946 e comercializado em 1948, ele é também utilizado para o tratamento de taquicardia ventricular [19, 20] e fibrilação ventricular [21, 22]. Quanto ao mecanismo da sua ação, ela é um bloqueador rápido dos canais de sódio, activados ou inactivados, existentes nos miócitos especializados do sistema de condução (coração) ou nervos periféricos. Impede a condução de potencial de ação nos axônios sensitivos dos nervos periféricos, quando usada topicamente.

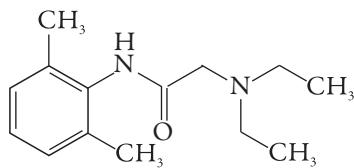


Figura 1. Lidocaína.

Não obstante que a lidocaína seja considerada um fármaco relativamente seguro, a sua atividade no corpo humano depende fortemente da sua concentração. Ademais, o seu uso excessivo e duradouro pode provocar hipotensão arterial, a dita sensação de cabeça

leve, zizramento no ouvido e parestesias [23, 24]. Outrossim, no caso do uso indevido ele pode causar excitação do sistema nervoso central (SNC), depressão e reação alérgica [25-27]. Destarte, o desenvolvimento de um método eficiente e rápido da detecção da sua presença e concentração segue sendo uma tarefa atual ainda hoje [28-32].

Como a lidocaína é um composto eletroquimicamente ativo, foram desenvolvidos vários métodos da sua quantificação mediante o uso de EQM. Dentre os modificadores destacam-se o boro [33], materiais de carbono [34, 35] e os polímeros condutores [36, 37]. O oxihidróxido de cobalto, um material semicondutor do tipo *p*-, visto por alguns pesquisadores como alternativa ao dióxido de titânio [38-40], veio a ser usado em sistemas eletroanalíticos apenas recentemente [41, 42]. No entanto, em princípio, ele poderia ser usado na quantificação da lidocaína, já que as substâncias, para as quais o seu desempenho eletroanalítico eficiente foi observado experimentalmente [41, 42] ou previsto teoricamente [43-46] são oxidadas nas condições, semelhantes às da lidocaína, descritas na literatura [33-37].

No entanto, a possível aplicação de oxihidróxido de cobalto como modificador do ânodo na detecção de lidocaína pode enfrentar os problemas como:

- o pouco conhecimento do comportamento exato do material no ânodo e, por conseguinte, do mecanismo mais provável de ação eletroanalítica de CoO(OH) com a lidocaína nas condições da análise;
- a possibilidade das instabilidades eletroquímicas, que podem acompanhar tanto o processo da eletrossíntese de CoO(OH) [47,48], como o da eletrooxidação de várias substâncias orgânicas [49], inclusive a eletropolimerização.

A resolução de ambos os problemas não pode ser realizada sem o desenvolvimento de um modelo matemático, capaz de descrever adequadamente os processos neste sistema.

Assim, o objetivo geral deste trabalho é a avaliação mecanística da possibilidade de o CoO(OH) ser modificador do elétrodo para auxiliar a oxidação da lidocaína, para fins eletroanalíticos, ou eletrocatalíticos. A realização deste objetivo requer o alcance dos objetivos específicos:

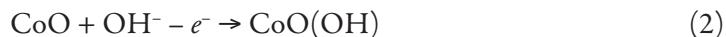
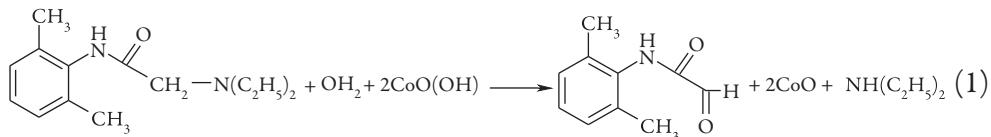
- A sugestão do mecanismo da reação, incluindo o desempenho de CoO(OH) no processo;
- O desenvolvimento de modelo, na base deste mecanismo;
- Análise de estabilidade do estado estacionário neste sistema (na base do modelo);

- Verificação da possibilidade das instabilidades eletroquímicas nele;
- Comparação do seu comportamento com o dos sistemas semelhantes [41-46].

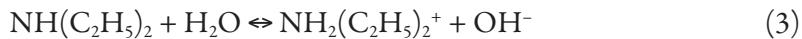
O SISTEMA E O SEU MODELO

A obtenção de CoO(OH) para modificar o ânodo pode ser realizada tanto de via química [41,42], como da eletroquímica [42,47,48]. Neste caso, ela se dá mediante a eletrooxidação dos compostos do cobalto bivalente (geralmente, CoO , Co(OH)_2 ou Co^{2+}), e naquele, por meio de uma síntese coloidal. As reações da eletrossíntese de CoO(OH) também se usam para manter a reversibilidade do elétrodo, o que será descrito abaixo.

O mecanismo da eletrooxidação de lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto(III) inclui a sua hidrólise e pode ser apresentado abaixo:



É preciso observar, também, a formação de uma amina secundária durante o processo da oxidação. Haja vista a aparição da dietilamina, o meio da solução torna-se mais alcalino, haja vista a reação



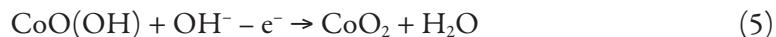
o que serve para melhorar o desempenho eletroanalítico de CoO(OH) com a lidocaína. No entretanto, em meio fortemente alcalino, CoO(OH) tende a dissolver, formando o complexo



Destarte, o uso de soluções fortemente alcalinas com o pH superior a 11 – 12, como nos sistemas semelhantes [41-46], prejudicará a estabilidade do material e, por conseguinte, o processo eletroanalítico. No caso da lidocaína, o pH da solução cresce ao

longo do processo da oxidação, e a análise deve ser realizada com muito cuidado, para impedir a dissolução do oxihidróxido de cobalto.

Aplica-se ao ânodo o potencial não superior a 1,7 V, já que neste potencial o próprio CoO(OH) pode sofrer oxidação até formar compostos de cobalto (IV):



Haja vista o supracitado, conclui-se que o sistema é descrito pelo conjunto de três equações diferenciais, cujos variveis são:

c – a concentração da lidocaína na camada pré-superficial da solução;

θ - o grau de recobrimento da superfície com o oxihidróxido de cobalto trivalente;

α – a concentração da hidroxila na camada pré-superficial da solução.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente (para menosprezar o fluxo de convecção), que o eletrólito de suporte esteja em excesso (para menosprezar o fluxo de migração). Também é suposto que a distribuição concentracional na camada pré-superficial seja lineal, e a sua espessura, constante, igual a δ . Supõe-se, também, que, no início da reação, o óxido de cobalto bivalente cubra a superfície inteira. Outrossim, para efeitos de modelagem, as reações (1) e (3) dar-se-ão como uma reação única.

O analito entra na camada pré-superficial por meio da sua difusão, entrando, ulteriormente, na reação com o oxihidroxicomposto de cobalto (III). Destarte, a sua equação de balanço descrever-se-á como:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) - r_i \right) \quad (6)$$

Em que Δ é o seu coeficiente de difusão, c_0 é a concentração da lidocaína no interior da solução, e r_i , a velocidade da sua reação com o oxihidróxido de cobalto, incluindo a ionização da amina.

O *oxibidróxido de cobalto* forma-se durante a reação (2) e desaparece durante a reação (1). Ele também sofre a dissolução, reagindo com o excesso do álcali. Posto assim, a sua equação de balanço obter-se-á como:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{\Gamma} (r_2 - r_1 - r_4) \quad (7)$$

Em que r_2 e r_4 são as reações da formação e da dissolução de CoO(OH) , e Γ é a sua concentração máxima superficial.

A hidroxila entra na camada pré-superficial durante a difusão do álcali. Além disso, ela é formada durante a reação (3), precedida pela reação (1). Assim sendo, a sua equação de balanço será descrita como:

$$\frac{da}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{D}{\delta} (a_0 - a) + r_1 - r_2 - r_4 \right) \quad (8)$$

em que D é o coeficiente da difusão da hidroxila, e a_0 , a sua concentração no interior da solução.

As velocidades das respectivas reações podem ser calculadas como:

$$r_1 = k_1 c \theta^2 \quad (9)$$

$$r_2 = k_2 (1 - \theta) a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \quad (10)$$

$$r_4 = k_4 \theta a^3 \exp(-\alpha\theta) \quad (11)$$

Em características gerais, o comportamento deste sistema não difere muito do dos semelhantes. No entretanto, haja vista a formação de uma amina secundária, um composto expressamente básico, o pH cresce ao longo da reação, o que não pode não dar influências ao sistema eletroanalítico. Estas influências pôr-se-ão em discussão abaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para investigar teoricamente o comportamento do processo da detecção eletroquímica da lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente, analisamos o conjunto de equações diferenciais (6 – 8) mediante a teoria de estabilidade linear. Os elementos estacionários da matriz funcional de Jacobi descrever-se-ão como:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (12)$$

Em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_1 \theta^2 \right) \quad (13)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} (-2k_1 c \theta) \quad (14)$$

$$a_{13} = 0 \quad (15)$$

$$a_{21} = \frac{1}{\Gamma} (-k_1 \theta^2) \quad (16)$$

$$\begin{aligned} a_{22} = & \frac{1}{\Gamma} \left(-k_2 \alpha \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) + \gamma k_2 (1-\theta) \alpha \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \right. \\ & \left. - 2k_1 c \theta - k_4 \alpha^3 \exp(-\alpha\theta) + \alpha k_4 \theta \alpha^3 \exp(-\alpha\theta) \right) \end{aligned} \quad (17)$$

$$a_{23} = \frac{1}{\Gamma} (k_2 (1-\theta) \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - 3k_4 \theta \alpha^2 \exp(-\alpha\theta)) \quad (18)$$

$$a_{31} = \frac{2}{\delta} (k_1 \theta^2) \quad (19)$$

$$a_{32} = \frac{2}{\delta} \begin{pmatrix} 2k_1c\theta + k_2a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - \gamma k_2(1-\theta)a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \\ -k_4a^3 \exp(-\alpha\theta) + \alpha k_4\theta a^3 \exp(-\alpha\theta) \end{pmatrix} \quad (20)$$

$$a_{33} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{D}{\delta} - k_2(1-\theta) \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - 3k_4\theta a^2 \exp(-\alpha\theta) \right) \quad (21)$$

Observando os membros da diagonal principal da matriz (13), (17) e (21), é possível ver que eles contêm expressões, capazes de ter valores positivos. Elas descrevem a positiva conexão de retorno, e isto significa que *o comportamento oscilatório*, neste caso, é possível.

Como em sistemas semelhantes [41-49], ele é causado pela influência dos fatores superficiais (atração das partículas adsorvidas) e eletroquímicos (influências dos processos eletroquímicos na dupla camada elétrica (DCE)). Elas se representam pela positividade dos elementos $\gamma k_2(1-\theta)a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right)$ e $\alpha k_4\theta a^3 \exp(-\alpha\theta)$, descrevendo as influências superficial e eletroquímica, correspondentemente. As oscilações esperam-se frequentes e de curta amplitude. Quanto mais cresce o pH, tanto maior é a probabilidade do comportamento oscilatório, haja vista a ocorrência dos dois processos pH-dependentes, relacionados às oscilações, contra um no caso do pH neutro ou levemente alcalino.

Para investigar *a estabilidade do estado estacionário*, aplicamos ao conjunto das equações diferenciais de balanço (6 – 8) o critério de Routh-Hurwitz. Para evitar a aparição de expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, de modo que o determinante se descreve como:

$$\frac{4}{\delta^2\Gamma} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - \Xi & -X & 0 \\ -\Xi & -X - \Lambda - \Omega & \Sigma - P \\ \Xi & X - \Lambda - \Omega & -\Sigma - P - \kappa_2 \end{vmatrix} \quad (22)$$

Abrindo os parênteses, e aplicando o requisito $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, obteremos a condição da estabilidade do estado estacionário como:

$$(-\kappa_1 - \Xi)(2XP + X\kappa_2 + 2\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - X(-2P\Xi - \kappa_2\Xi) < 0 \quad (23)$$

Ao rearanjarmos a inequação (23), com a eliminação dos elementos iguais com signos contrários, obter-se-á o requisito de estabilidade de forma ainda mais clara:

$$-\kappa_1(2XP + X\kappa_2 + 2\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - \Xi(\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) < 0 \quad (23)$$

Este requisito de estabilidade do estado estacionário, que, para efeitos eletroanalíticos, é correspondente à linearidade da dependência entre a concentração da lidocaína e o parâmetro eletroquímico medido, é fácil de implementar. Sabendo que a maioria das novas variáveis só pode ter valores positivos (sendo apenas os parâmetros Λ e Ω capazes de ficar negativos), no caso da repulsão das partículas adsorvidas (descrita pela positividade do parâmetro Ω) e da fraqueza das influências do processo eletroquímico na capacidade da DCE (descrita pela positividade do parâmetro Λ), o valor da expressão do lado esquerdo da inequação (23) deslocar-se-á para valores mais negativos, o que significará a pequenez dos desvios do estado estacionário e, por conseguinte, a sua estabilidade. Como isto acontece em soluções neutras e levemente alcalinas, haja vista a cinética das reações (1 – 5), o melhor desempenho do sensor espera-se no valor de $\text{pH} \approx 8$, o que é condizente com os valores, obtidos na literatura tanto para a detecção eletroquímica da lidocaína [33-37], como para o desempenho eletroanalítico de CoO(OH) [41-46]. Disso é possível fazer conclusão de que CoO(OH) pode ser um modificador excelente de elétrodo para a eletrooxidação de lidocaína em meio levemente alcalino, quando mesmo o crescimento de pH da solução não influencia sobremaneira o processo eletroanalítico.

A reação realiza-se como um processo, controlado pela difusão do analito, ou pela reação deste com o oxihidróxido de cobalto (no caso da presença das concentrações relativamente grandes).

Já no caso da aplicação do pH inicial mais alto, especialmente em concentrações relativamente grandes do analito, e com um elétrodo relativamente pequeno, o estado estacionário desvia-se da estabilidade, porque o pH atinge os valores suficientes para dissolver CoO(OH) , conforme a reação (4).

No caso da igualdade das influências desestabilizadoras superficiais e eletroquímicas às estabilizadoras, realiza-se a *instabilidade monotônica*, cuja aparição se dá, caso

$$-\kappa_1(2XP + X\kappa_2 + 2\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - \Xi(\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) = 0 \quad (24)$$

Esta instabilidade se manifesta pelo trecho N-formado do voltamperograma, correspondente à existência de três estados estacionários num ponto, cada um instável.

Do ponto de vista eletroanalítico, a instabilidade é correspondente ao limite da detecção. Outrossim, neste sistema, é facilmente realizada no caso do uso de pH elevado, servindo de sinal de que o pH, crescendo ao longo da reação, atingiu o valor marginal, depois do qual a estabilidade do estado estacionário é comprometida.

No caso de meio neutro e levemente alcalino, é possível, também, simplificar este modelo generalista, eliminando dele a reação (4). A análise do modelo simplificado descrever-se-á num dos nossos próximos trabalhos.

CONCLUSÕES

A análise da possibilidade do uso de oxihidróxido de cobalto (III) deixou concluir que:

- CoO(OH) pode ser um excelente modificador de elétrodo para a eletrooxidação de lidocaína em meio levemente alcalino. No processo eletroanalítico, a estabilidade do estado estacionário é fácil de manter e dá-se na vastidão da zona topológica de parâmetros, no caso da repulsão de partículas de CoO(OH) durante a sua dissolução, caso se realize, e na fraqueza da outras influências.
- Dependendo da concentração do analito, do pH, do tamanho do elétrodo e do grau do recobrimento dele por CoO(OH) , o processo é controlado pela difusão, ou pela reação.
- O uso das soluções fortemente e, em alguns casos, moderadamente alcalinas pode levar à destruição do material e, como resultado, à ineficiência eletroanalítica do processo. O crescimento do pH é perigoso para a eficiência da análise com concentrações grandes e elétrodos pequenos. O estado estacionário será desestabilizado pelas influências superficiais e eletroquímicas.
- O comportamento oscilatório neste sistema é possível, podendo, como em sistemas semelhantes, ser causado por influências superficiais da atração das partículas de CoO(OH) durante a sua dissolução, bem como pelas eletroquímicas das capacidades da dupla camada elétrica (DCE).
- A amplitude e a frequência das oscilações neste sistema depende do pH da solução, sendo as oscilações mais prováveis no caso dos valores altos do potencial de hidrogênio.

- A instabilidade monotônica, neste caso, é possível. Sendo correspondente ao limite de detecção, a sua ocorrência também indica a passagem do valor crescente do pH pela margem de estabilidade do estado estacionário.
- No caso de meio neutro e levemente alcalino, o modelo generalista simplificar-se-á, eliminando-se-lhe a expressão, referente à reação (4).

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. F. Ghorbani-Bidkorbeh, Electrochemical sensors and biosensors represent very promising tools in pharmaceutical sciences, *Iran. J. Pharm. Res.*, **14**, 663 (2015).
2. F. Ahour, M.H. Pournaghi-Azar, M.K. Ahsani, M.S. Hejazi, An electrochemical biosensor for the sensitive detection of hepatitis C virus in unpurified polymerase chain reaction amplified real samples based on peptide nucleic acid and double-stranded DNA hybridization, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 661 (2016).
3. R. Ojani, Sh.Gh. Omrani, J.B. Raoof, S. Zamani, A novel and simple electrochemical sensor for some dopaminergic drugs such as selegiline and pramipexole based on a nickel nanoparticle modified carbon paste electrode, *Anal. Method.*, **8**, 2417 (2016).
4. H. Salimi, H. Beitollahi, Graphene/ZnO nanocomposite for voltammetric sensing of Vitamin B6 using modified glassy carbon electrode, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 732 (2016).
5. M. Mouzloum-Ardakani, R. Arazi, Fabrication of titanium dioxide nanofiber composite and using in modified carbon paste electrode for determination of tryptophan in the presence of penicillamine and folic acid, *Anal. Bional. Electrochem.*, **8**, 675 (2016).
6. I. Rebech, J. Scremin, C.R. Teixeira Tarley, E.R. Sartori, Sensitive voltammetric determination of ticlopidine in pharmaceuticals employing a multi-walled carbon nanotubes paste electrode, *Orbital Elec. J. Chem.*, **8**, 164 (2016).

7. É. Castro-Ferro, A.C. Silva, G.J. Arruda, Utilização de grafite funcionalizado em eletrodos de pasta de carbono para detecção simultânea de ácido ascórbico e ácido fólico em amostra de urina, *Orbital Elec. J. Chem.*, **8**, 194 (2016).
8. H. Filik, G. Çetintas, A.A. Avan *et al.*, Electrochemical sensing of acetaminophen on electrochemically reduced graphene oxide-nafion composite film modified electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **8**, 5724 (2013).
9. B-R. Adhikari, M. Govindhan, A. Chen., Sensitive detection of acetaminophen with graphene-based electrochemical sensor, *Electrochim. Acta*, **162**, 198 (2015).
10. W. Si, W. Lei, Zh. Han *et al.*, Electrochemical sensing of acetaminophen based on poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/graphene oxide composites, *Sens. Act. B. Chem.*, **193**, 823 (2014).
11. <https://www.drugs.com/pro/lidocaine.html>, acesso aos 18 de outubro de 2016.
12. <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/lidocaine-topical-application-route/description/drg-20072776>, acesso aos 18 de outubro de 2016.
13. T. Alster, Review of lidocaine/tetracaine cream as a topical anesthetic for dermatologic laser procedures, *Pain Therap.*, **2**, 11 (2013).
14. P.S. Davis, B.S. Galer, Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia, *Drugs*, **64**, 937 (2004).
15. G.B. Sarbacker, Topical therapies for chronic pain management: A review of diclofenac and lidocaine, *US Pharm.*, **40**, 35 (2015).
16. F.T. Mendonça, M. Campos-Reis, J. Alvene-Aguiar, L. Aníbal-Calvano, Systemic lidocaine for perioperative analgesia: A literature review, *Anestes. Int. Care Med.*, **1**, 1 (2015).
17. S. Weibel, J. Jokinen, N.L. Pace *et al.*, Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery, *Med. Health*, **116**, 770 (2015).
18. G. Bartlett, J. Mansoor, Articaine buccal infiltration vs lidocaine inferior dental block - A review of the literature, *Brit. Dent. J.*, **220**, 117 (2016).
19. J.J. Cárdenas, S.P.L. Luna, F. Teixeira Neto, S.L. Beier, Comparative study between lidocaine and acupuncture in the treatment of ventricular tachycardia induced by dopamine in horses anesthetized with halothane, *Arch. Bras. Med. Vet. Zool.*, **61**, 777 (2009).

20. M.D. Ralph Gianelly, J.O. von der Groeben, A.P. Spivack, D.C. Harrison, Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease, *New Engl. J. Med.*, **277**, 1215 (1967).
21. J.F. Spear, N. Moore, G. Gerstenblith, Effect of lidocaine on the ventricular fibrillation threshold in the dog during acute ischemia and premature ventricular contractions, *Circulation*, **46**, 65 (1972).
22. P. Dorian, D. Cass, B. Schwartz *et al.*, Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation, *New Engl. J. Med.*, **346**, 884 (2002).
23. J. Morganroth, I.P. Panidis, S. Harley *et al.* Efficacy and safety of intravenous tocainide compared with intravenous lidocaine for acute ventricular arrhythmias immediately after cardiac surgery, *Am. J. Cardiol.*, **54**, 1253 (1984).
24. H.J. Pfeifer, D.J. Greenblatt, J. Koch-Weser, Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, *Am. Heart J.*, **92**, 168 (1976).
25. D. Jenerowicz, A. Polanska, O. Glinska *et al.*, Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients, *Postepy. Dermatol. Alergol.*, **31**, 134 (2014).
26. A. Amado, A. Sood, J.S. Taylor, Contact allergy to lidocaine: A report of sixteen cases, *Dermatitis*, **18**, 215 (2007).
27. C.L. Mackley, J.G. Marks, B.E. Anderson, Delayed-type hypersensitivity to lidocaine, *Arch. Dermatol.*, **139**, 343 (2003).
28. P. Bhusal, M. Sharma, J. Harrison *et al.*, Development, validation and application of a stability indicating HPLC method to quantify lidocaine from polyethylene-co-vinyl acetate (EVA) matrices and biological fluids, *J. Chromatograph. Sci.*, **55**, 832 (2017).
29. R. Teatino, A. Barbaro, About an unusual case: GC-MS detection of lidocaine, *Forens. Sci. Int.*, **146**, S93 (2004).
30. O. Aksu, A. Bozdogan, G. Kunt, Y. Div, Simultaneous determination of mepyramine maleate, lidocaine hydrochloride, and dexpanthenol in pharmaceutical preparations by partial least-squares multivariate calibration, *Anal. Lett.*, **39**, 751 (2006).

31. O.A. Domnez, A. Bozdogan, G. Kunt, Y. Div, Spectrophotometric multicomponent analysis of a mixture of chlorhexidine hydrochloride and lidocaine hydrochloride in pharmaceutical formulation using derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate calibration, *J. Anal. Chem.*, **65**, 30 (2010).
32. H. Sun, L. Li, M. Su, Simultaneous determination of lidocaine, proline and lomefloxacin in human urine by CE with electrochemiluminescence detection, *Chromatography*, **67**, 399 (2008).
33. R.T.S. Oliveira, G.R. Salazar-Banda, V.S. Ferreira *et al.*, Electroanalytical determination of lidocaine in pharmaceutical preparations using boron-doped diamond electrode, *Electroanal.*, **19**, 1189 (2007).
34. N. Rahbar, Z. Ramezani, A. Babapour, Electro-oxidation mechanism and direct square-wave voltammetric determination of lidocaine with a carbon-paste electrode, *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, **10**, e19382 (2015).
35. G. Yang, F. Zhao, A novel electrochemical sensor for the determination of lidocaine based on surface-imprinting on porous three-dimensional film, *J. Mat. Chem. C*, **2**, 10201 (2014).
36. S. Shahrokhian, N. Hosseini-Nassab, Z. Kamalzadeh, Fabrication of an electrochemical sensor based on the electrodeposition of Pt nanoparticles on multiwalled carbon nanotubes film for voltammetric determination of ceftriaxone in the presence of lidocaine, assisted by factorial-based response-surface methodology, *J. Solid State Electrochem.*, **18**, 77 (2014).
37. M.S. Burke, M.G. Kast, L. Trotochaud *et al.*, Cobalt-iron (oxy)hydroxide oxygen evolution electrocatalysts: the role of structure and composition on activity, stability, and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 3638 (2015).
38. Y. Cen, Y. Yang, R.Q. Yu *et al.*, A cobalt oxyhydroxide nanoflake-based nanoprobe for the sensitive fluorescence detection of T4 polynucleotide kinase activity and inhibition, *Nanoscale*, **15**, 8202 (2016).
39. K. Lee, P.Y. Loh, C. H. Sow, W.S. Chin, CoOOH nanosheet electrodes: Simple fabrication for sensitive electrochemical sensing of hydrogen peroxide and hydrazine, *Biosens. Bioelectron.*, **39**, 255 (2013).
40. C.J. Raj, B.Ch. Kim, W.J. Cho *et al.*, Rapid hydrothermal synthesis of cobalt oxyhydroxide nanorods for supercapacitor applications, *J. Electroanal. Chem.*, **747**, 130 (2015).

41. A. Stadnik, E.M. Caldas, A. Galli, F.J. Anaissi, Eletrodo modificado com $[\text{CoO(OH)}]$ coloidal aplicado na detecção de ácido oxálico, *Orbital. Elec. J. Chem.*, 7, 122 (2015).
42. J.S. Bonini, F.Q. Mariani, E. Guimarães-Castro *et al.*, Partículas de CoO(OH) dispersas em pasta de carbono aplicado na ele-trooxidação de compostos fenólicos, *Orbital Elec. J. Chem.*, 7, 318 (2015).
43. V. Tkach, S.C. de Oliveira, G. Maia *et al.*, The mathematical investigation for the oxidation of phenolic compounds over CoO(OH) in alkaline solution, *Mor. J. Chem.*, 4, 112 (2016).
44. V. Tkach, S.C. de Oliveira, F.J. Anaissi *et al.*, The mechanism of electroanalytical function of CoO(OH) in the oxalic acid electrochemical determination and its mathematical representation, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, 8, 1 (2016).
45. V. Tkach, S.C. de Oliveira, F.J. Anaissi *et al.*, The possibility of the use of CoO(OH) as an electrode modifier for hydrazine detection and its mathematical evaluation, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, 8, 557 (2016).
46. V. Tkach, Ya. Ivanushko, S.C. de Oliveira *et al.*, The theoretical evaluation of the possibility of CoO(OH) -assisted omeprazole electrochemical detection, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, 8, 749 (2016).
47. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, 218th Int. Electrochem. Soc. Meeting. Abstract # 2240, URL: <http://ma.ecsdl.org/content/MA2010-02/38/2240.full.pdf>, acesso aos 08 de agosto de 2015.
48. O. Stadnik, Synthesis, “Electrochemical and photoelectrochemical properties of the oxide-hydroxide compounds of cobalt”, Diss. Kand. Chim. N. Kyiv., 2011.
49. I. Das, N.R. Agrawal, S.A. Ansari, S.K. Gupta, Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene, *Ind. J. Chem.*, 47, 1798 (2008).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, Y.G. Ivanushko, S.M. Lukanova, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, A.P. Alves, R. Ojani, P.I. Yagodynets', A detecção eletroquímica da lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente. Uma possibilidade teórica a ser avaliada, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 47(1), 71-85 (2018).

Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados

Álvaro Vallejos Narváez*, Juan Camilo Calvache, María Paula Ávila, Sergio Iván Latorre, Camilo Andrés Ruano, Jennifer Delgadillo, Helman Esteban Hernández, Gina Paola Manosalva, Sindy Carolina Malaver, Paula Alejandra Torres, Guillermo Eduardo Bernal, Andrea Tovar, Laura Marcela Caicedo

Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital San José, Bogotá, Colombia.

* Correo electrónico: avallejos@fucsalud.edu.co

Recibido para evaluación: 11 de mayo de 2016

Aceptado para publicación: 26 de diciembre de 2017

RESUMEN

Justificación. El dolor tiene alta prevalencia en la población general, siendo mayor en pacientes hospitalizados, con cifras cercanas al 80%. El control del dolor no siempre es adecuado debido a varios factores, siendo uno de los más importantes, el escaso conocimiento en el manejo de los analgésicos. Como una de las primeras medidas de mejoramiento asistencial para reducir el dolor en un hospital, debe conocerse la prevalencia de este síntoma y, asimismo, debe analizarse el abordaje terapéutico realizado. Por este motivo este estudio tuvo como objetivo analizar el uso de analgésicos en pacientes de un hospital de cuarto nivel en Bogotá, Colombia, identificar los analgésicos más utilizados, el rango de dosis, las posibles interacciones y reacciones adversas a medicamentos (RAM) existentes. *Resultados.* El 78,9% de los pacientes hospitalizados presentaban dolor. Se prescribió analgésicos en 561 pacientes hospitalizados. Los más utilizados fueron: acetaminofén (33,3%) y tramadol (29,7%). El rango de duración de la terapia analgésica más común fue de 1 a 5 días (81,7%). Se identificaron 37 casos de sobredosificación y tres de terapia duplicada. Se presentaron 28 casos de reacciones adversas a medicamento (RAM). *Discusión.* El adecuado tratamiento del dolor cobra vital importancia al evaluar la satisfacción del paciente. Se encuentran diferentes tendencias de uso de analgésicos en pacientes hospitalizados, siendo los más utilizados el acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos.

deos (AINE). Se debe seguir investigando en este tema, para tener mayor evidencia que permita generar lineamientos para un adecuado alivio del dolor.

Palabras clave: analgésico, pacientes hospitalizados, dipirona, diclofenaco, tramadol.

Summary

Analgesic's prescription and drug adverse events in hospitalized patients

Justification. Pain has a high prevalence in the general population, being higher in inpatient, with figures close to 80%. Pain management is not always suitable due to several factors, one of the most important the lack of knowledge in the management of analgesics. One of the first measures of improving care to reduce pain in a hospital should be determine the prevalence of this symptom and analyze the therapeutic approach performed. That is why the aim of this study was to analyze the use of analgesics in patients of a fourth-level hospital in Bogotá, Colombia, identify the most commonly used analgesics, range of doses, possible interactions and adverse drugs reactions. *Results.* The 78.9% of the patients were pain. Analgesics were prescribed in 561 hospitalized patients. The most used were acetaminophen (33.3%) and tramadol (29.7%). The most common range of duration of analgesic therapy was 1-5 days (81.7%). 37 cases of overdosing and 3 cases of duplicate therapy were identified. 28 cases of adverse drug reactions (ADRs) were presented. *Discussion.* Proper treatment of pain plays a vital role in assessing patient satisfaction. There are different trends analgesic use in inpatient, being the most used acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It should further investigate on this issue to have stronger scientific evidence to dictate a universal application guidelines for proper pain relief.

Key words: Analgesics, inpatients, metamizole, diclofenac, tramadol.

INTRODUCCIÓN

El dolor tiene una alta prevalencia en la población general, con prevalencias mayores al 50% en la mayoría de los estudios; por tanto, se considera un problema de salud pública de gran importancia en todo el mundo [1]. Afecta de forma relevante la calidad de vida de los pacientes, tiene repercusiones personales, laborales y sociales. En el 2004, la International Association for the Study of Pain (IASP) y la Organización Mundial

de la Salud (OMS) anunciaron el alivio del dolor como uno de los derechos humanos fundamentales [2].

En los pacientes hospitalizados la prevalencia del dolor es alta, llegando a alcanzar cifras cercanas al 80% [3-5], siendo mayor en los servicios quirúrgicos que en los no quirúrgicos [4] y su intensidad varía entre los diferentes estudios realizados, reportándose con mayor frecuencia intensidades entre leve y moderada [3, 4].

A pesar del amplio arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento del dolor, en la práctica asistencial, no siempre se logra un control adecuado de este, ya sea por problemas organizativos, falta de tiempo o motivación del personal, complejidad en el manejo, dificultad para medir el dolor o escaso conocimiento de los analgésicos en cuanto a su mecanismo de acción, dosis y vida media [6, 7]. Esto se hace aún más evidente en el caso del dolor posoperatorio, donde hay un uso deficiente de analgésicos opioides, generalmente por desconocimiento sobre sus características farmacológicas y temor a sus reacciones adversas [8].

Un tratamiento inadecuado del dolor, además de sus repercusiones psicológicas, acarrea efectos nocivos fisiopatológicos, siendo los más relevantes el deterioro de la función respiratoria y las complicaciones cardiocirculatorias por la liberación de catecolaminas causada por la hiperactividad simpática como consecuencia del dolor [8]. Esta situación, además de disminuir significativamente la satisfacción del paciente por los servicios recibidos, conlleva un retraso en la recuperación, aumentando los días de estancia hospitalaria y, por ende, costos asistenciales [9].

Con el fin de hacer del dolor una prioridad asistencial, la Comisión Conjunta para la Acreditación de Organizaciones Sanitarias apoya la valoración del dolor como quinto signo vital [10]. Teniendo en cuenta su relevancia clínica, es importante garantizar un adecuado manejo terapéutico, por lo cual se debe empezar por buscar la presencia de este síntoma en los pacientes por medio de instrumentos de medición, como la escala visual análoga, escala que tiene como objetivo medir la intensidad del dolor, cuantificando la percepción subjetiva del paciente para determinar una adecuada terapia analgésica [11].

Los estudios que analicen el perfil de uso de analgésicos en el paciente hospitalizado en nuestro país son escasos, y la mayoría de los existentes analizan a subgrupos de pacientes, medicamentos o patologías específicas, lo que hace que la información sea parcializada. El presente estudio tiene como objetivo analizar el uso de analgésicos en los pacientes admitidos en un hospital de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá, identificar los analgésicos más utilizados, el rango de dosis, las posibles interacciones y reacciones adversas a medicamentos (RAM) existentes, por medio de la realización de un estudio de utilización de medicamentos tipo consumo [12], el cual busca describir los medica-

mentos utilizados y sus cantidades establecidas para identificar problemas y así llevar a una adecuada práctica terapéutica [13, 14]. Los resultados de este estudio sirven como pauta para generar recomendaciones que permitan la optimización de la terapia analgésica en la institución y, en alguna medida, sirvan de referencia para otras poblaciones de pacientes hospitalizados.

METODOLOGÍA

Estudio observacional descriptivo de corte transversal, que corresponde a un estudio de utilización de medicamentos, tipo consumo de analgésicos en pacientes de un hospital de cuarto nivel, en un período de 3 meses (septiembre a noviembre de 2015); se revisó la historia clínica (HC) y se entrevistó al paciente, según la variable a medir.

El estudio tuvo las siguientes variables: servicio de hospitalización, diagnósticos del paciente, médico prescriptor, analgésicos recibidos (grupo farmacológico, vía de administración, dosis, frecuencia, fecha de inicio y días de administración), cumplimiento del horario de administración, dosificación, reacción adversa a medicamentos (RAM) (si fuera registrada en la HC) y su manejo, información de otros medicamentos recibidos concomitantemente (grupo farmacológico, vía de administración, dosis, frecuencia, fecha de inicio y días de administración). También se verificó el cumplimiento de la guía de manejo del dolor posoperatorio establecida por la clínica del dolor del hospital.

En la entrevista se preguntó: dolor para el cual recibió terapia analgésica, diagnóstico asociado al dolor, intensidad según escala numérica, antecedentes relacionados con reacciones adversas por analgésicos, reacciones adversas asociadas con la administración del analgésico, manejo, evolución y causalidad de la reacción adversa según el algoritmo de Naranjo, en el marco de evaluación de la causa asociada a la ocurrencia del evento adverso asociado al medicamento.

Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años, que estuviesen recibiendo analgésicos y se excluyeron aquellos hospitalizados en los servicios de hematología, cuidado intensivo, oncología, dadas las características de presencia de dolor crónico o aquellos con alteración del estado de conciencia, deterioro cognitivo o alteración neuropsensorial que impidiera responder a la encuesta.

El cálculo de la muestra se llevó a cabo con base en los datos suministrados por el departamento de estadística del hospital, que reportó que 9.796 pacientes fueron hospitalizados en el segundo semestre de 2014. Para el cálculo de la muestra se utilizaron los siguientes parámetros del algoritmo muestral: nivel de confianza del 95%, error máximo permisible del 5% y una frecuencia esperada del 50%. Así, se obtuvo

una muestra de 355 pacientes. Se elaboró por los investigadores un instrumento detallado (encuesta), con preguntas de única respuesta (en su gran mayoría). Se calculó una muestra aleatoria, estratificada, con asignación proporcional de pacientes por servicio y se escogieron los pacientes con salto de muestreo aleatorio. Se registraron los datos en Microsoft Excel® y posteriormente se analizaron en STATA® versión 13.

Se realizó un análisis descriptivo, aplicando medidas de resumen, de tendencia central (promedio aritmético) y dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas, según aplicase; para las variables cualitativas se calcularon medidas de frecuencia relativa y absoluta.

Se efectuó una prueba piloto, que se aplicó al 10% de la muestra (35 pacientes), con el fin de identificar con anticipación los ajustes que fueran necesarios para garantizar un óptimo proceso de recolección de la información.

Consideraciones éticas

La presente investigación sigue los lineamientos internacionales de investigación con seres humanos planteados en el Código de Núremberg, en la Declaración de Helsinki y en el Informe Belmont; así como la establecida en la legislación colombiana en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud en su artículo 11. Se trató de una investigación que no tiene riesgo para el paciente, porque se llevó a cabo solo una revisión de la historia clínica y entrevista.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de investigación y por el comité de ética en investigación con seres humanos del hospital de cuarto nivel. Asimismo, esta investigación cumplió con requisitos y patrones de consentimiento informado para proteger la identidad de los pacientes que participaron en el presente estudio.

RESULTADOS

Generalidades

Se aplicó el instrumento a 355 pacientes, de estos 54% eran mujeres. El 50,7% (180) de los pacientes tenían entre 18 a 44 años; 27,6% (98) entre 45 a 64 años y mayores de 65 años 21,7% (77). Los datos sociodemográficos y apartes con respecto al dolor y las comorbilidades se describen en la tabla 1.

La intensidad del dolor se evaluó por medio de la escala visual analógica (EVA): 59,6% de pacientes puntuaron entre 0-3, 27,4% entre 4-6 y 13% puntuaron más de 6. Los analgésicos más usados fueron acetaminofén en 187 pacientes (33,3%) y tramadol en 167 pacientes (29,7%) (figura 1). En 180 pacientes (50,7%) se utilizó más de un analgésico

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos.

Variable	n (%)
Sexo femenino	192 (54)
Días de estancia hospitalaria (días)	4,1 (6,2)
Servicio tratante	
Cirugía general	125 (35,2)
Medicina interna	60 (16,9)
Ginecología	69 (19,4)
Ortopedia	38 (10,7)
Urología	27 (7,6)
Cirugía plástica	15 (4,2)
Neurología	11 (3,1)
Otros	10 (2,8)
Lugar de inicio de dolor	
Extrahospitalario	286 (80,6)
Intrahospitalario	69 (19,4)
Diagnóstico asociado al dolor	
Enf. digestivas	82 (23)
Enf. osteomusculares	77 (22)
Enf. urinarias y aparato genital masculino	36 (10)
Enf. respiratoria	30 (8)
Enf. ginecológica	27 (8)
Enf. cardiovasculares	25 (7)
Enf. neurológicas	18 (4)
Enf. sistema tegumentario	8 (2)
Otras enfermedades	52 (15)
Antecedente de RAM	
No	342 (96,3)
Sí	13 (3,6)
Conocimiento del paciente del analgésico administrado	
No	123 (34,9)
Sí	232 (65,3)

para el manejo del dolor, así: 159 pacientes con 2 analgésicos, 18 pacientes con 3 analgésicos, 2 pacientes con 4 analgésicos (uno de ellos con acetaminofén + dipirona + tramadol + butilbromuro de hioscina y otro con diclofenaco + tramadol + acetaminofén + butilbromuro de hioscina) y un paciente con cinco (diclofenaco + butilbromuro de hioscina + tramadol + acetaminofén + meperidina). El servicio de cirugía general prescribió un total de 179 analgésicos, el principal fue el diclofenaco en 62 casos (34,6%); el uso de analgésicos por servicio de hospitalización puede verse en la figura 2.

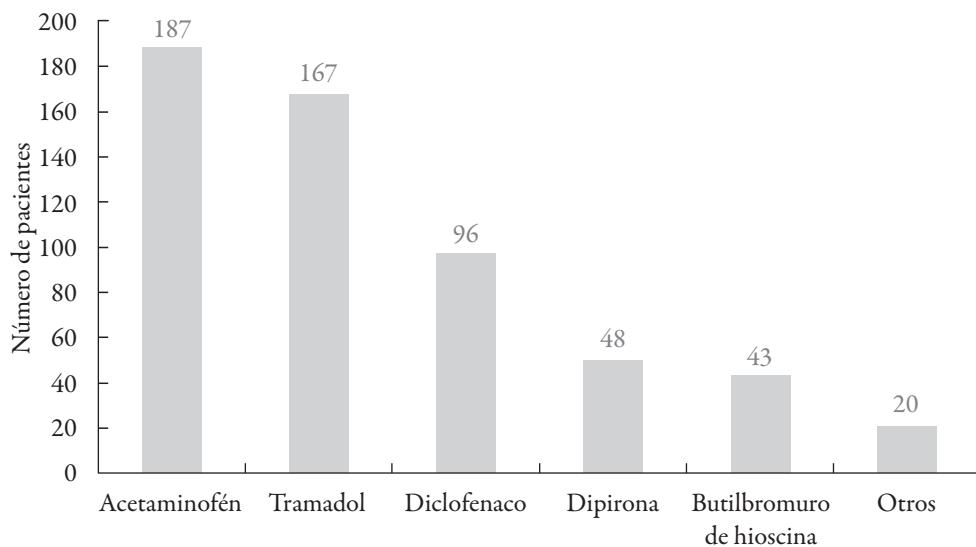


Figura 1. Analgésicos prescritos en pacientes hospitalizados. (Otros: morfina, hidromorfona, ibuprofeno, fentanil, metadona, naproxeno, oxicodona).

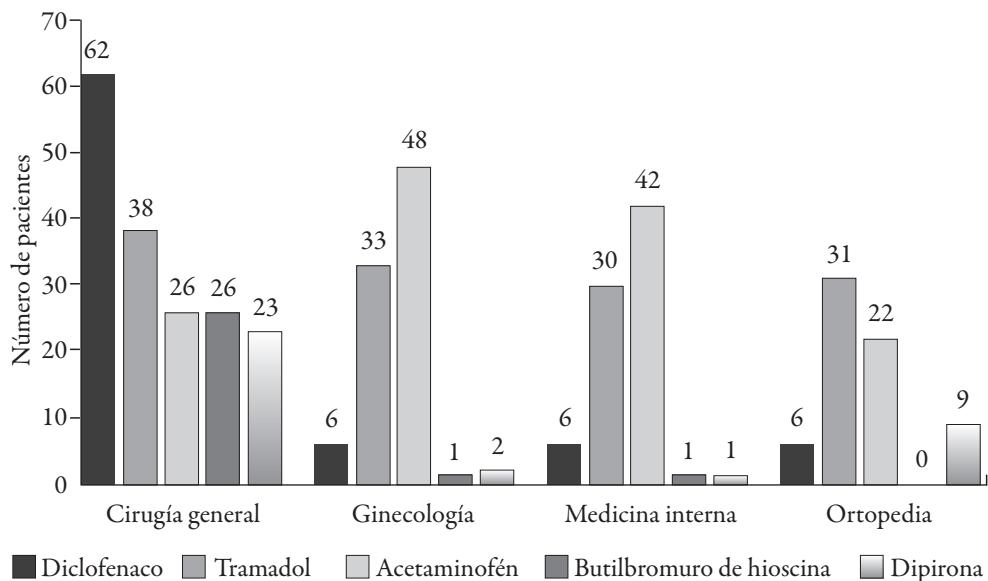


Figura 2. Analgésicos usados según servicio de hospitalización.

Se identificaron 3 casos de terapia duplicada: un caso de AINE + AINE (naproxeno + diclofenaco, ambos suministrados por vía oral durante 7 y 3 días, respectivamente) y 2

casos opioide + opioide (uno con tramadol vía intravenosa por 7 días + hidromorfona vía oral por 6 días y otro con tramadol vía intravenosa por un día + meperidina vía intravenosa por un día). La vía de administración de analgésicos más utilizada fue la vía intravenosa en 360 casos (64%), seguida de la vía oral en 196 (35%); se reportaron 3 casos de uso de vía intramuscular y un solo caso de uso tópico. El tratamiento analgésico duró entre 1-5 días en 290 pacientes (81,7%), 6-10 días en 40 (11,3%), 11-15 días en 14 (3,9%) y más de 15 días en 11 casos (3,1%) (tabla 2).

Tabla 2. Duración del tratamiento analgésico en días.

Tipo de analgésico	Días de tratamiento	Pacientes	Porcentaje
Antiinflamatorios del sistema musculoesquelético no esteroideos (AINE)	1-3 días	76	77%
	4-6 días	11	11%
	≥ 7 días	5	5%
	Sin registro	7	7%
Medicamentos para desórdenes gastrointestinales derivados de belladonas (antiespasmódicos)	1-3 días	35	82%
	4-6 días	7	16%
	≥ 7 días	0	0%
	Sin registro	1	2%
A nalgésicos opioides del sistema nervioso alcaloides naturales del opio (opiáceos)	1-3 días	129	70%
	4-6 días	26	14%
	≥ 7 días	18	10%
	Sin registro	11	6%
Otros analgésicos y antipiréticos del sistema nervioso derivados de pirazolonas (pirazolonas)	1-3 días	40	84%
	4-6 días	4	8%
	≥ 7 días	2	4%
	Sin registro	2	4%
Otros analgésicos y antipiréticos del sistema nervioso derivados de anilidas (acetaminofén)	1-3 días	145	78%
	4-6 días	19	10%
	≥ 7 días	17	9%
	Sin registro	6	3%

La dosis diaria más común de acetaminofén fue de 4 g en 101 casos (54%) y la de tramadol de 150 mg en 149 casos (89%); con estos dos analgésicos no se presentaron casos de sobredosificación. Se presentaron 21 casos de sobredosificación con dipirona (42,8%) y 16 casos para diclofenaco (16,5%). Para los demás analgésicos utilizados, las dosis se encontraron dentro de los rangos establecidos por Micromedex (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Dosis diaria administrada de los analgésicos.

Analgésico	Dosis/día	Pacientes	Porcentaje
Otros analgésicos y antipiréticos del sistema nervioso, derivados de anilidas (acetaminofén)	1 g	3	2%
	1,5 g	14	7%
	2 g	29	16%
	3 g	36	19%
	4 g	101	54%
	Sin dato	4	2%
Total pacientes con acetaminofén		187	100%
Antiinflamatorias del sistema musculoesquelético no esteroideos derivados del ácido acético (diclofenaco)	25 mg	1	1%
	75 mg	10	10%
	100 mg	5	5%
	150 mg	60	63%
	200 mg	1	1%
	225 mg	14	15%
	255 mg	1	1%
	300 mg	1	1%
	Sin dato	3	3%
Total pacientes con diclofenaco		96	100%
Otros analgésicos y antipiréticos del sistema nervioso derivados de pirazolonas (dipirona)	1 g	4	8%
	2 g	2	4%
	3 g	9	18%
	4 g	13	27%
	6 g	14	29%
	7,5 g	1	2%
	8 g	5	10%
	12 g	1	2%
	Total pacientes con dipirona	49	100%
Analgésicos opioides del sistema nervioso, derivados de otros opioides (tramadol)	30 mg	2	1%
	50 mg	1	1%
	75 mg	1	1%
	100 mg	11	6%
	120 mg	1	1%
	150 mg	149	89%
	200 mg	2	1%

Tabla 3. Dosis diaria administrada de los analgésicos (*continuación*).

Analgésico	Dosis/día	Pacientes	Porcentaje
Total pacientes con tramadol		167	100%
Medicamentos para desórdenes gastrointestinales derivados de belladonas (butilbromuro de hioscina)	30 mg	6	14%
	60 mg	29	69%
	Sin dato	7	17%
Total pacientes con butilbromuro de hioscina		42	100%

Tabla 4. Rango de dosis según Micromedex.

Analgésico	Rango de dosis	Frecuencia de administración	Dosis máxima diaria
Medicamentos para desórdenes gastrointestinales derivados de la belladona (butilbromuro de hioscina)	10 a 20 mg	Cada 6 horas	100 mg/d
Medicamentos para desórdenes gastrointestinales derivados de la belladona, antiespasmódicos en combinación con analgésicos (butilbromuro de hioscina + dipirona)	0,5 a 1 g	Cada 6 horas	4 g/d
Antiinflamatorios, el sistema musculoesquelético, no esteroideos, derivados del ácido acético (diclofenaco)	25 a 50 mg	Cada 8 horas	200 mg/d
Antiinflamatorios, el sistema musculoesquelético, no esteroideos, derivados del ácido propiónico (ibuprofeno)	200 a 400 mg	Cada 4 a 6 horas	1.200 mg/d
Antiinflamatorios, el sistema musculoesquelético, no esteroideos (naproxeno)	250 a 500 mg	Cada 6 a 8 horas	1.650 mg/d
Analgésicos opioides del sistema nervioso, alcaloides naturales de opio (morfina)	4 a 10 mg	Cada 4 horas	60 mg/d
Analgésicos opioides del sistema nervioso, alcaloides naturales de opio (hidromorfona)	2 a 4 mg	Cada 6 horas	25 mg/d
Analgésicos opioides del sistema nervioso, alcaloides naturales de opio (hidromorfona)	0,2 a 1 mg	Cada 4 horas	25 mg/d
Analgésicos opioides del sistema nervioso, alcaloides naturales de opio (oxicodona)	10 a 20 mg	Cada 6 a 12 horas	80 mg/d
Analgésicos opioides del sistema nervioso, derivados de fenilpiperidina (fentanilo)	25 a 100 mcg	Cada 72 horas	100 mcg/48h

Tabla 4. Rango de dosis según Micromedex (*continuación*).

Analgésico	Rango de dosis	Frecuencia de administración	Dosis máxima diaria
Analgésicos opioides del sistema nervioso, derivados de otros opioides (tramadol)	25 a 100 mg	Cada 4 a 6 horas	400 mg/d
Otros analgésicos y antipiréticos del sistema nervioso, derivados de pirazolonas (dipirona)	0,5 a 1 g	Cada 6 horas	4 g/d
Otros analgésicos y antipiréticos del sistema nervioso, derivados de anilidas (acetaminofén)	500 a 1.000 mg	Cada 6 horas	4 g/d
Otros analgésicos del sistema nervioso usados en desórdenes adictivos en dependencia de opioides (metadona)	2,5 a 10 mg	Cada 8 a 12 horas	80 mg/d

Reacciones adversas detectadas durante el uso de analgésicos

Se presentaron 28 casos de RAM en 24 pacientes (figura 3). El 75% de las reacciones adversas se presentaron en mujeres. El servicio de hospitalización con mayor frecuencia de pacientes con RAM fue el de cirugía general con diez (41,6%), seguido por ginecología con cinco (20,8%) y medicina interna cinco (20,8%). De los 7 pacientes que presentaron náuseas como RAM, cuatro recibieron opioides, dos acetaminofén y uno dipirona; en 6 de los 7 pacientes con mareo como RAM se utilizó un opioide. Tres de los pacientes con RAM tenían historia previa de RAM: depresión respiratoria por morfina, vómito por tramadol y reacción alérgica a la dipirona. Los analgésicos asociados con RAM fueron identificados para 19 pacientes, siendo los más frecuentes: tramadol en siete (36,8%), dipirona en tres (15,7%), morfina en tres (15,7%), acetaminofén en dos (10,5%), y los cuatro restantes fueron para butilbromuro de hioscina, diclofenaco, fentanil e hidromorfona. De los 3 casos de RAM relacionados con dipirona, dos (66%) tenían sobredosificación. La reacción adversa se registró en la historia clínica de 2 pacientes. Luego de identificadas las RAM, se suspendió el medicamento en 6 pacientes y se redujo la dosis en dos. Tres pacientes (13%) requirieron tratamiento farmacológico para la reacción adversa, dos de ellos con metoclopramida y uno con bisacodilo. Se registró la evolución clínica del paciente después de presentar las RAM en 15 casos (62%): trece mostraron evolución hacia la mejoría, uno presentó secuelas (vómito persistente) y otro no presentó cambios en su evolución. De acuerdo con el algoritmo de Naranjo, 24 (85,7%) casos de RAM se catalogaron como posibles y cuatro (14,3%) como probables. Del total de 355 pacientes, 127 (35,7%) tenían polifarmacia, siete de los cuales presentaron RAM, siendo las más frecuentes, vómito en 3 casos (42,8%) y mareo en dos (28,5%).

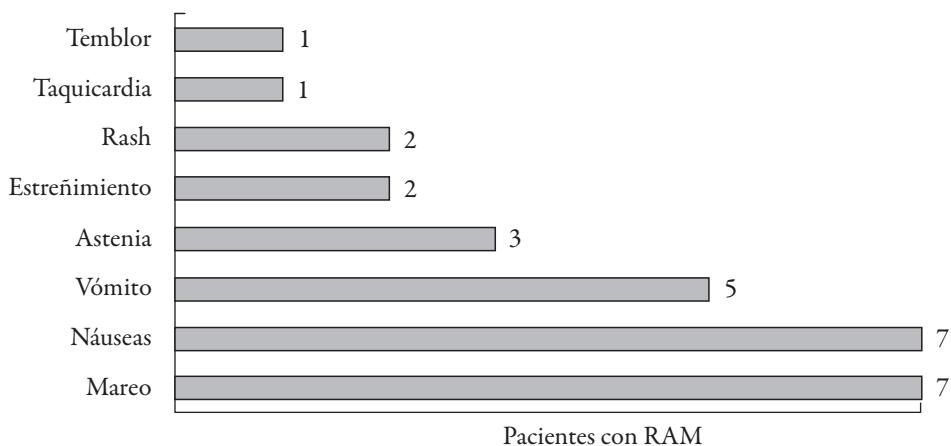


Figura 3. Reacciones adversas a los analgésicos identificadas en pacientes hospitalizados.

Uso de analgésicos con contraindicaciones según edad y comorbilidad

En 15 casos se identificó el uso de diclofenaco endovenoso en mayores de 65 años, en 12 casos se prescribió AINE en pacientes con diagnósticos de patología cardiovascular, siendo seis de estos adultos mayores. Se encontró un caso de utilización de diclofenaco en paciente con insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial y uno en paciente con diagnóstico de gastritis y hernia hiatal. Se evidenció también un caso de utilización de dipirona en paciente con diagnóstico de anemia, en quien, además, se utilizó dosis de 6 g diarios por 8 días.

En cuanto al uso concomitante de otros medicamentos, en su mayoría se prescribieron antimicrobianos en 149 casos (17,8%), seguido de los antihistamínicos H2 con 136 (16,2%), antieméticos 132 (15,8%), antihipertensivos 108 (12,9%), antitrombóticos 99 (11,8%) e inhibidores de la bomba de protones 48 (5,8%).

Se utilizaron conjuntamente opioides y antieméticos en 91 casos, siendo el opioide más frecuente el tramadol en 83 casos (91%) y la metoclopramida el único antiemético utilizado.

Los AINE se usaron junto con los protectores gástricos en 64 pacientes, con ranitidina siendo el gastroprotector más utilizado en 55 casos (86%) y en los nueve restantes omeprazol (14%).

DISCUSIÓN

El dolor es uno de los síntomas más prevalentes en la población general, afectando la calidad de vida de los pacientes y aumentando su morbimortalidad [1]. Se considera que todo ser humano ha experimentado alguna vez en su vida algún tipo de dolor, con una prevalencia variable dependiendo de su edad, género, raza, religión, entre otros. En el paciente hospitalizado tiene alta prevalencia, y su adecuado tratamiento es uno de los ítems importantes a la hora de evaluar la satisfacción del paciente respecto a la calidad en la atención obtenida [15]. Actualmente, los estudios sobre prevalencia del dolor en el ámbito hospitalario son escasos, la mayoría reporta una prevalencia de dolor agudo entre el 50% [3] al 77% [4], cifra similar a la encontrada en el presente estudio, donde se logró caracterizar a la población identificando variables como edad de presentación, intensidad del dolor y duración de la terapia analgésica. Por otra parte, en la revisión de la literatura se encontraron algunas diferencias en la forma de presentación e intensidad del dolor. Por ejemplo, Arbonés y colaboradores reportaron dolor leve en el 28% de los pacientes, dolor moderado o intenso en el 48% [4]. Padrol y colaboradores reportaron la frecuencia del dolor leve en el 80%, moderado en el 16% y severo en solo 3% [5], diferencias explicadas por la heterogeneidad de las características poblacionales de las muestras evaluadas en cada caso.

El arsenal terapéutico disponible en la actualidad para brindar una analgesia adecuada pareciera ser suficiente, logrando un control del dolor de hasta el 70%, y disponiendo de varias presentaciones comerciales que reportan un número necesario a tratar (NNT) incluso menor a 2 [16]. Sin embargo, en varias oportunidades no se logra un buen control del dolor, bien sea por una pauta analgésica incorrecta, por considerar el dolor un síntoma inherente a determinadas patologías y, por tanto, no tratarlo, o simplemente por el carácter subjetivo del dolor que puede hacer difícil su tratamiento [3]. Es por esto por lo que es importante intentar una medición más objetiva, mediante la utilización de escalas como la escala visual análoga (EVA) del dolor empleada en el estudio, para así poder determinar de una forma más precisa la intensidad del dolor referida por el paciente y vigilar su evolución con el tiempo y la respuesta al tratamiento suministrado [17].

En el estudio se encontró que la utilización de analgésicos es más frecuente en los servicios quirúrgicos que en los servicios médicos, y se identificó que los analgésicos como acetaminofén y diclofenaco son los más utilizados en el manejo del dolor leve-moderado evaluado por medio de la EVA, dada su eficacia clínica descrita en la literatura [17]. Sin embargo, en los últimos años se ha visto un incremento en el uso de analgésicos opioides de aproximadamente 20% en el manejo del dolor moderado-severo

[18], buscando tanto disminuir efectos adversos generados por el uso de los AINE a altas dosis, como también lograr desde el inicio un mejor control del dolor, así como lo estipulan la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor y la Asociación Americana de Oncología Clínica, quienes han dejado en evidencia la necesidad de mejorar el control del dolor utilizando analgésicos opioides [19]. Los porcentajes de utilización de opioides para el manejo del dolor varían de un estudio a otro, dependiendo el tipo de dolor y la población estudiada, siendo de 7% en el de Gómez [17], de 17% en el de Machado [20], de 32% en el de Bolívar [3] y de 46% en el de Cardona [21]. En el presente estudio se encontró una frecuencia de utilización de analgésicos opioides en 29,7% de los casos, siendo el más utilizado el tramadol. Estas grandes diferencias dejan entrever que aún no hay una tendencia clara en el uso de estos medicamentos a nivel hospitalario, bien sea por desconocimiento de sus propiedades, temor a sus conocidas reacciones adversas o por la incorrecta instauración/aplicación de guías para un manejo escalonado del dolor.

Al realizar el análisis de las variables cualitativas del estudio, se logró identificar la importancia de una adecuada relación del paciente con el equipo de salud tratante para la evaluación de la dosis y la identificación de posibles reacciones adversas del analgésico administrado [15], se evidenció que los pacientes con una mejor relación con el personal asistencial tenían un mejor control del dolor, además que el conocimiento del analgésico administrado ayudó a identificar reacciones adversas a los mismos y la instauración de un tratamiento adecuado. Es primordial reconocer la importancia que tiene la empatía en el efecto placebo del tratamiento analgésico, el cual por sí solo puede disminuir la intensidad del dolor hasta en 60% [22].

El uso de analgesia combinada en el paciente adulto hospitalizado ha cobrado un papel relevante en el manejo del dolor, debido al adecuado control del mismo utilizando menores dosis de analgésicos, lo que conlleva un menor riesgo de reacciones adversas. En el dolor de intensidad moderada a severa, la utilización conjunta del AINE más opioides a dosis bajas es una pauta analgésica muy utilizada con el fin de reducir efectos adversos predominantemente de opioides [23]. Se debe tener en cuenta que la terapia combinada debe realizarse con medicamentos que posean diferentes mecanismos de acción [24].

En la evaluación de las dosis del analgésico administrado se presentó sobredosificación en el 6,8%, siendo dipirona el medicamento más representativo con riesgo potencial de reacciones adversas al sobrepasar las dosis máximas diarias permitidas, según la OMS [25], como lo demuestran Montoya y colaboradores [24], quienes describieron la frecuencia de reacciones adversas tras la administración de dipirona en 2.547 pacientes en un hospital de Bogotá; ellos reportan que, en los pacientes

que presentaron reacciones adversas, el uso de este analgésico estuvo por encima del rango de dosis en 94,6% de los casos. Por su parte, Moreno y colaboradores [26] identificaron las dosis de dipirona usadas en 240 pacientes adultos hospitalizados en una institución de Bogotá, y encontraron que en el 96,6% de los casos, la dipirona se usó por encima del rango de dosis establecido. Esta situación conlleva un mayor riesgo de presentar reacciones adversas importantes, siendo las más significativas las discrasias hematológicas [19]; por lo cual, se sugiere para el futuro la realización de estudios de tipo analítico donde se logre determinar este tipo de asociaciones. En el presente estudio, se encontró que el uso de los AINE no es muy frecuente en el paciente con diagnóstico de patología cardiovascular, renal o ácido-péptica (menor al 2%), comparado con otros estudios de ámbito nacional, donde se evidencia una frecuencia aproximada del 5%. Sin embargo, se encontró que esta tendencia es menor en pacientes mayores de 65 años, debido a estrategias que buscan evitar al máximo la prescripción de AINE en estos pacientes, por el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares y renales [27, 28].

Al describir el uso de los analgésicos, especialmente los AINE, en pacientes con enfermedad renal, no se encontraron estudios que justifiquen su utilización dado el alto riesgo de presentación de complicación clínica. Según Díaz y colaboradores, no existe ningún beneficio que supere al riesgo que produce el uso de los AINE en el paciente adulto hospitalizado con enfermedad renal o hipertensión arterial crónica, por lo cual se busca aumentar la farmacovigilancia en los países donde aún se realiza esta prescripción médica con frecuencia, ya que hay reportes de casos de nefropatía por uso inadecuado de los AINE en estos pacientes de hasta 20% [29].

Dentro de las limitaciones del estudio se evidenció que el tipo de información recolectada sobre las dosis y el horario de administración de otros medicamentos, no se presentó en los resultados, porque el diseño del estudio observacional descriptivo no permitió evidenciar si existía o no asociación con las dosis y el horario establecido para la terapia con analgésicos. Se encontró poca aplicación de guías para el manejo del dolor posoperatorio en el paciente adulto hospitalizado, por lo cual se recomienda la realización de investigaciones futuras que busquen evidenciar el impacto y la importancia de la adherencia a las guías establecidas por la institución, conducta que ha demostrado tener un impacto significativo en la reducción del dolor [30].

Teniendo en cuenta los hallazgos encontrados con el presente estudio, se recomienda verificar las comorbilidades del paciente a la hora de elegir una pauta analgésica adecuada, con el fin de lograr un beneficio dual: un buen control del dolor sin afectar o descompensar la patología de base que padezca cada paciente [27], resaltando los cambios propios de la edad como la disminución de la función renal y hepática o cambios

en el volumen de distribución de los medicamentos [31], que pueden generar cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos [32]. Por tal razón, es necesario incentivar actividades de farmacovigilancia activa en las instituciones para optimizar e individualizar el manejo del dolor agudo en el paciente adulto hospitalizado.

Existen oportunidades importantes de mejorar el empleo de analgésicos en pacientes hospitalizados, lo cual conllevará, sin duda alguna, la prevención de reacciones adversas ocasionadas por estos; como es el hecho de evitar dosis mayores a la máxima diaria, duplicidades terapéuticas, contraindicaciones por edad, entre otras.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. A. Bassols, F. Bosch, M. Campillo, M. Canellas, J.E. Banos, An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain), *Pain*, **83**(1), 9-16 (1999).
2. M.J. Cousins, F. Brennan, D.B. Carr, Pain relief: A universal human right, *Pain*, **112**(1-2), 1-4 (2004).
3. I. Bolíbar, E. Català, R. Cadena, El dolor en el hospital: de los estándares de prevalencia a los de calidad, *Rev. Esp. Anestesiol. Reanimat.*, **52**, 131-140 (2005).
4. E. Arbonés, A. Montes, M. Riu *et al.*, El dolor en los pacientes hospitalizados: estudio transversal de la información, la evaluación y el tratamiento, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, **16**(6), 314-322 (2009).
5. A. Padrol, M. Pérez-Esquiva, M. Olona *et al.*, Estudio de la prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, **8**, 555-561 (2001).
6. C.E. Klopfenstein, F.R. Herrmann, C. Mamie, Pain intensity and pain relief after surgery. A comparison between patients' reported assessments and nurses' and physicians' observations, *Acta Anesthesiol. Scand.*, **44**(1), 58-62 (2000).

7. W. Meissner, K. Ullrich, S. Zwacka, T. Schreiber, Quality management in post-operative pain therapy, *Anaesthesist*, **50**(9), 661-670 (2001).
8. F. Muñoz-Blanco, J. Salmerón, J. Santiago, C. Marcote, Complicaciones del dolor postoperatorio, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, **8**, 194-211 (2001).
9. J.L. Balibrea, F. López-Timoneda, F. Acín, L. Cabero, A. Moreno-González, L.E. Ayala, El proyecto MADAI: un estudio epidemiológico sobre el abordaje y manejo del dolor agudo prequirúrgico, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, **15**(4), 209-218 (2008).
10. M.K. Merboth, S. Barnason, Managing pain: The fifth vital sign, *Nurs. Clin. North Am.*, **35**(2), 375-383 (2000).
11. R. Montero-Ibáñez, A. Manzanares-Briega, Escalas de valoración del dolor, *Jano*, **68**, 527-530 (2005).
12. M. Paradela, R. Díaz, L. Bravo, E. Marhuenda, Estudio de utilización de medicamentos: Review, *Pharm. Care (España)*, **2**, 3-7 (2000).
13. D. Ruiz, Estudio de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos, economía y salud, *Farmacia Profesional*, **1**, 28-35 (2011).
14. J.M. Dress, A. Arnau, A. Valiano, Estudio de utilización de medicamentos, *Medicamentos y Salud*, **1**, 78-83 (2007).
15. N. Rawal, Acute pain services revisited-good from far, far from good? *Reg. Anesth. Pain Med.*, **27**(2), 117-121 (2002).
16. R.A. Moore, P.J. Wiffen, S. Derry, T. Maquire, Y.M. Roy, L. Tyrrell, Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - An overview of Cochrane reviews, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **11**, CD010794 (2015).
17. P. Gómez-Salcedo, A. Herrero-Ambrosio, J.M. Muñoz y Ramón, Estudio de utilización de analgésicos opiáceos en un hospital general universitario, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, **16**(7), 373-380 (2009).
18. D. Cobaugh, C. Gainor, C. Gaston, The opioid abuse and misuse epidemic: Implications for pharmacists in hospitals and health systems, *J. Health-Syst. Pharm.*, **71**, 82-97 (2014).
19. D. Ruiz, A. Alonso, P. Gómez, Evolución del consumo de opiáceos en dos áreas sanitarias de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid y sus hospitales de referencia entre años 2002 y 2006, *Rev. Clin. Esp.*, **208**, 541-545 (2008).

20. J. Machado-Alba, M. Machado, V. Calderón, A. González, F. Cardona, R. Ruiz, Control del dolor postquirúrgico en pacientes de un hospital de tercer nivel, *Rev. Med.*, **21**(1), 46-53 (2013).
21. E.F. Cardona, M. Castaño, A. Builes, G. Castro, Manejo del dolor posquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín, *Rev. Colomb. Anest.*, **21**, 111-117 (2003).
22. T. Hunter, F. Siess, L. Colloca, Socially induced placebo analgesia: A comparison of a pre-recorded *versus* live face to face observation, *Eur. J. Pain*, **7**, 914-922 (2014).
23. P. Gálvez, D. Mora, J. García, Guía de tratamiento farmacológico del dolor agudo en el servicio de urgencias, *Revista Salud Bosque*, **3**, 37-48 (2003).
24. G. Montoya, C. Vaca, M. Parra, Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad, *Bio-médica*, **29**(3), 369-381 (2009).
25. S. Lea, A. Tramonti, P. Egger, M. Haschke, S. Krähenbühl, E. Rätz-Bravo, Hematological safety of metamizole: Retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports, *Eur. J. Clin. Pharm.*, **71**, 209-217 (2015).
26. R. Moreno, C.Y. Buitrago, M. Pérez, Uso de dipirona en pacientes hospitalizados, *Repert. Med. Cir.*, **22**(3), 204-208 (2013).
27. J. Castro-Espinosa, Frecuencia y caracterización de los errores de medicación en un servicio de hospitalización de una clínica en Cali, Colombia, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **42**(1), 5-18 (2013).
28. J. Machado, L. Ossa, N. Lotero, A. Valencia, Identificación de errores de medicación en un hospital de primer nivel de Pereira, Colombia, *Rev. Fac. Med.*, **61**(3), 267-273 (2013).
29. J. Díaz, A. Duque, R. José, A. Máximo, N. Urrego, Intervención educativa sobre prescripción de AINEs en un hospital de baja complejidad, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **39**(2), 107-121 (2010).
30. E. Falzone, C. Hoffman, Postoperative analgesia in elderly patients, *Drugs Aging*, **30**, 81-90 (2013).
31. A.D. Kaye, A. Baluch, J.T. Scott, Pain management in the elderly population: A review, *Ochsner J.*, **10**, 179-187 (2010).

32. J.C. Coldrey, R.N. Upton, P.E. Macintyre, Advances in analgesia in the older patient, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, **25**(3), 367-378 (2011).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Á. Vallejos-Narváez, J.C. Calvache, M.P. Ávila *et al.*, Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(1), 86-104 (2018).

**MEJORES TRABAJOS DE GRADO DE LA CARRERA DE FARMACIA
DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA DURANTE
EL SEGUNDO SEMESTRE DE 2017**

PRIMER PUESTO

Revisión y propuesta de posibles aplicaciones farmacéuticas y cosméticas de subproductos del cacao (*Theobroma cacao*)

Pharmaceutical and cosmetic applications of cacao (*Theobroma cacao*) by-products, review and proposal

Realizado por: Sharon Andrea Sabogal Guevara.

Dirigido por: Prof. Litta Samari Perico Franco, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Resumen

En Colombia, el cacao (*Theobroma cacao*) ha sido propuesto como uno de los sustitutos de cultivos ilícitos a través del Programa Nacional Integral de Sustitución de Cultivos de Uso Ilícito (PNIS); asimismo, países como Estados Unidos y Suiza están apoyando la cadena de valor de cacao en Colombia mediante los programas “Cacao para la paz” y “Colombia más competitiva”, lo que ha impulsado su cosecha, producción y consumo. La cadena de valor de cacao conduce a la obtención de los conocidos productos: manteca de cacao y chocolate; sin embargo, de este proceso también se obtienen aproximadamente el 80% de subproductos (mazorca, exudado, granos descartados y cascarilla). Por esta razón, algunas redes de cacaoteros colombianas han manifestado un alto interés en aprovechar estos subproductos. Esta investigación consistió en consolidar y analizar los estudios sobre el aprovechamiento farmacéutico y cosmético de los subproductos del cacao, mediante la búsqueda en bases de datos técnicas y científicas, y la revisión de información de productos comerciales. En general, la información revisada y analizada corresponde a estudios para la determinación de la composición química, la obtención de extractos y fracciones ricas en fenoles, la caracterización de materiales derivados de mazorca y cascarilla, el aislamiento y la modificación de pectina, la evaluación de la fibra dietaria de cascarilla, entre otros, siendo aplicaciones principalmente las cosméticas y las nutricionales. También se evidencian investigaciones básicas sobre

la exploración de la bioactividad de los derivados de subproductos, algunas enfocadas a los beneficios en salud de los flavonoides del cacao. Sin embargo, no se encontró información relacionada con el estudio químico o biológico del exudado generado en la fermentación. A partir del análisis de la información, se plantean ideas para realizar investigaciones químicas y biológicas de los subproductos obtenidos en el país; también se propone aplicar los ingredientes cosméticos que cuentan con nomenclatura INCI para el desarrollo de nuevos productos cosméticos. La importancia de continuar las investigaciones planteadas radica en que al lograr un aprovechamiento sostenible de los subproductos del cacao, se podría disminuir el impacto ambiental y contribuir a mejorar la calidad de vida de los cacaoteros por medio de un cultivo de cacao más rentable económicamente, que permita una adecuada sustitución de los cultivos ilícitos del país.

Palabras clave: *Theobroma cacao*, subproductos, excipientes, bioactividad.

Summary

In Colombia, cocoa (*Theobroma cacao*) has been proposed as substitute of illicit crops through the National Comprehensive Program for the Substitution of Illicit Crops, likewise, countries such as the United States and Switzerland are supporting the cocoa value chain in Colombia through the “Cacao for peace” and “Colombia more competitive” programs, consequently, harvest, production and consumption have been promoted. The cocoa value chain leads to obtaining the well-known products: cocoa butter and chocolate, however, this process also produces approximately 80% of by-products (pod husk, exudate, discarded beans and bean shell). For this reason, some Colombian cocoa farmer networks have expressed a high interest in exploitation of these by-products. The aim of this review was consolidate and analyze the pharmaceutical and cosmetic studies about the cocoa by-products use, through the search in technical and scientific databases, and the review of commercial products information. In general, the information reviewed and analyzed correspond to studies related to: determination of the chemical composition, process of extraction and fractionation focused on phenols, characterization of materials derived from pod husk and shell, pectin isolation and modification, evaluation of the dietary fiber of shell, *inter alia*, which correspond mainly to cosmetic and nutritional applications. Basic research was also found, about the by-products bioactivity exploration, some of which was focus in health benefits of cocoa flavonoids. However, we do not found information related to the chemical or biological studies of the exudate obtained during fermentation. Based on the analysis of the information, ideas for chemical and biological research of the byproducts obtained in Colombia are proposed, as well as to apply the cacao cosmetic ingredients with INCI nomenclature for the development of new cosmetic products. The importance

of continuing the proposed research lies in the fact that by achieving a sustainable use of cocoa by-products, the environmental impact could be reduced and could contribute to improving the quality of life of cocoa farmers through a more profitable cocoa crop, which allow adequate substitution of illicit crops in the country.

Key words: *Theobroma cacao*, by-products, excipients, bioactivity.

SEGUNDO PUESTO

Calvicie: perspectiva biológica y farmacéutica

Baldness: Biological and pharmaceutical perspective

Realizado por: Nathalie Elizabeth Gómez Sánchez.

Dirigido por: Prof. Claudio Jaime Gómez Alegria, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Resumen

La alopecia, comúnmente llamada calvicie, es una patología que afecta a gran parte de la población mundial y se define como la pérdida total o parcial del cabello. Dada su relevancia social y científica, la presente monografía muestra una visión actualizada del problema de la calvicie en un contexto biológico y farmacéutico. Para el desarrollo del presente documento, se recopiló información relevante a partir de libros especializados (actualizados y aprobados por comités especialistas y reconocidos en el campo) y de la revisión de la literatura científica pertinente y actualizada obtenida a partir de la búsqueda en las bases de datos. La investigación realizada permite mostrar que en los campos biológico y farmacéutico existen muchas consideraciones moleculares, genéticas y propias de la estructura del folículo piloso y del ciclo capilar, en los cuales la industria farmacéutica está aprovechando los conocimientos y actualizaciones en esta temática para el desarrollo de nuevas formulaciones, vías tópicas u orales. Por tanto, a manera de conclusión, la presente monografía permite mostrar una visión actualizada de la calvicie e identificar potenciales líneas de acción en los ámbitos biológico y farmacéutico que podrían implementarse en un futuro cercano, ya sea por la industria farmacéutica o en grupos investigativos entre universidades.

Palabras clave: alopecia, ciclo capilar, folículo piloso, fármaco, enzima, receptor.

Summary

Alopecia, commonly called baldness, is a pathology that affects a large part of the world population and is defined as the total or partial loss of hair. Given its social and

scientific relevance, this monograph shows an updated view of the problem of baldness in a biological and pharmaceutical context. For the development of this document, relevant information was collected from specialized books (updated and approved by specialist committees and recognized in the field) and the review of relevant and updated scientific literature obtained from the search in the databases of data. The research carried out shows that at a biological and pharmaceutical level there are many molecular, genetic and own considerations of the hair follicle structure and the capillary cycle. The pharmaceutical industry is taking advantage of the knowledge and updates on this subject for the development of new formulations, via topic or oral, therefore. By way of conclusion, this monograph allows to show an updated view of baldness and identify potential lines of action at the biological and pharmaceutical level that could be implemented in the near future, either by the pharmaceutical industry or in research groups between universities.

Key words: Alopecia, hair cycle, hair follicle, drug, enzyme, receptor.

TERCER PUESTO

Contribución a la evaluación de la seguridad de complejos con ácido benzoico mediante la realización de ensayos de permeación transdérmica *in vitro* empleando piel de cerdo en celdas de Franz

Contribution to the safety assessment of benzoic acid complexes by conducting *in vitro* transdermal permeation assays using pig skin in Franz cells

Realizado por: Laura Alejandra Martínez Contreras.

Dirigido por: Prof. Yolima Baena Aristizábal, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Resumen

La piel es una alternativa importante para la administración no invasiva de agentes terapéuticos; es por ello por lo que en los últimos años se ha hecho fundamental la evaluación percutánea de diferentes compuestos a través de métodos estandarizados. Los ensayos *in vitro* realizados en celdas de Franz, son considerados como una de las principales herramientas para evaluar la penetración transepitelial y liberación de compuestos. En el presente estudio se determinó el comportamiento de permeación del ácido benzoico en complejos polielectrolitos (EuB75Cl25), los cuales, respecto al ácido benzoico, demostraron tener un mejor perfil de seguridad; por tanto, representan compuestos de gran interés, ya que pueden mejorar las propiedades preservantes y, a su

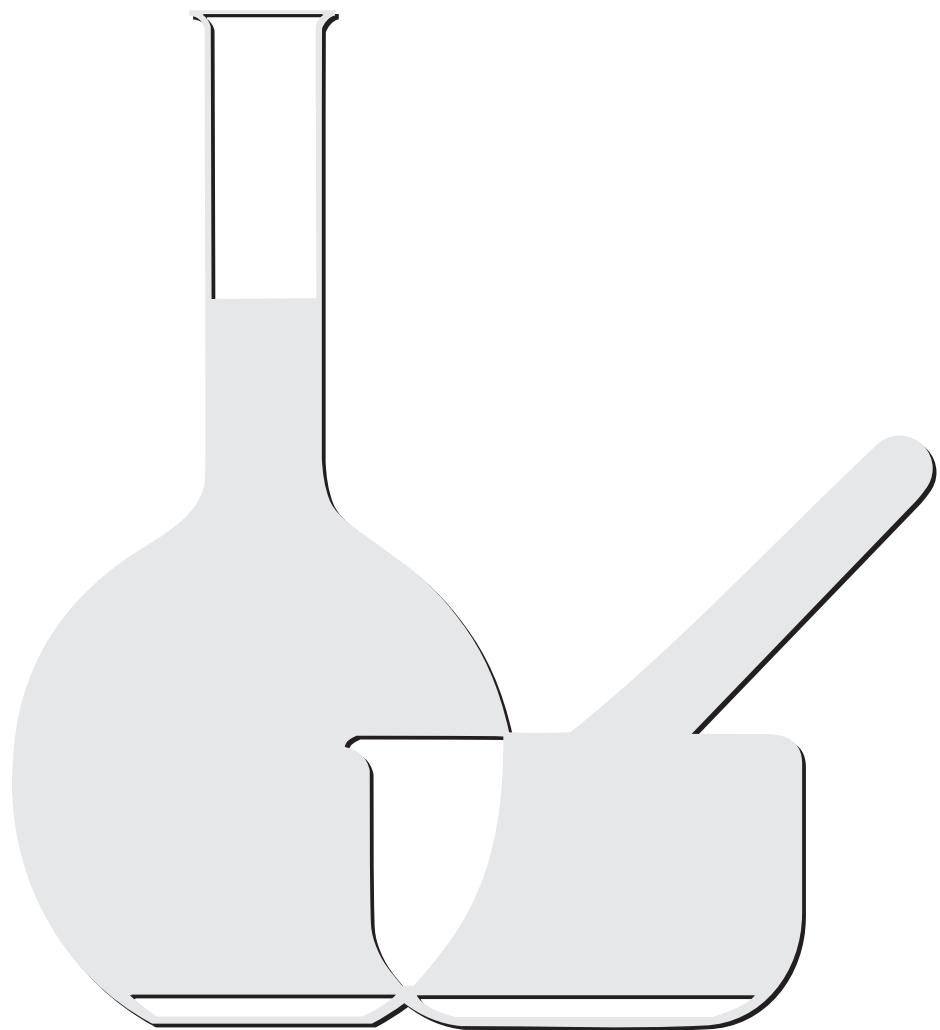
vez, las reacciones de irritación normalmente presentadas podrían verse disminuidas. Debido a que no siempre es fácil obtener piel de cerdos recién sacrificados, se compararon los parámetros de difusión (flujo y constante de permeación) en orejas de cerdo frescas y almacenadas en NaCl 1M a -2 °C por 3 días; los resultados no presentaron diferencias significativas, y demostraron que las muestras biológicas pueden almacenarse durante 72 horas en las condiciones descritas. Se realizó la cuantificación del ácido benzoico en todos los ensayos de permeación con un método analítico validado por HPLC-DAD.

Palabras clave: celdas de Franz, ácido benzoico, complejos, permeación transdérmica, piel porcina.

Summary

Skin is an important alternative for the non-invasive administration of therapeutic agents, which is why in recent years the percutaneous evaluation of different compounds through standardized methods has become fundamental. The *in vitro* tests performed in Franz cells are considered as one of the main tools to evaluate the transepithelial penetration and release of compounds. In the present study, the release behavior of benzoic acid in polyelectrolyte complexes was determined (EuB75Cl25), which with respect to benzoic acid showed a better safety profile when releasing lower concentrations, therefore represent compounds of great interest since they improve the preservative properties and in turn the irritation reactions normally presented can be diminished. Because it is not always easy to obtain skin from freshly slaughtered pigs, the diffusion parameters (Flow and permeation constant) were compared in fresh pig ears and stored in 1M NaCl at -2 °C for 3 days, the results did not show significant differences showing that biological samples can be stored for 72 hours under the conditions described. The quantification of benzoic acid in all the permeation tests was carried out with an analytical method validated by HPLC-DAD.

Key words: Franz cells, benzoic acid, complexes, transdermal permeation, porcine skin.



NORMAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas es editada por el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia (sede Bogotá), con una periodicidad cuatrimestral y tiene como objetivo publicar artículos originales de diversos tópicos relacionados con las ciencias farmacéuticas, tales como recursos naturales, atención farmacéutica, evaluación clínica y preclínica, y los relacionados con la industria farmacéutica, la salud y los medicamentos.

Además de artículos completos, la revista acepta revisiones, comunicaciones breves y cartas al editor. Las contribuciones pueden enviarse en español, portugués o inglés, en letra Times New Roman, tamaño 12, especificando el procesador de textos utilizado, al correo electrónico rcciquifa_fcbog@unal.edu.co o a través del sistema OJS en el sitio web: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcciquifa>.

Todo el material propuesto para publicación será revisado por el comité editorial, y luego de su aceptación para evaluación, será sometido a revisión por pares académicos. Las evaluaciones recibidas por el comité editorial serán remitidas al autor para que se realicen los ajustes sugeridos. Los autores tendrán un lapso de tres semanas para responder cada una de las observaciones, introducir en el texto las modificaciones del caso y retornar el documento corregido al comité

editorial. Después de que los evaluadores o el comité editorial lleven a cabo una segunda revisión del manuscrito, la revista comunicará a los autores la decisión sobre la publicación o no del mismo. Los manuscritos deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores en la cual se declare que el trabajo es inédito; es decir, que el artículo ni parte de él ha sido publicado o está en vía de publicación en otra revista, y en la que se responsabilizan por la información publicada. Se entiende claramente que los trabajos enviados no están siendo considerados para su publicación en otros medios.

Los manuscritos deben ir a doble espacio, incluyendo tablas, con un mínimo de 2,5 cm de margen por todos los lados. No se admiten notas a pie de página.

Todos los manuscritos deben incluir:

- Título, centrado y minúscula.
- Autor(es), cursiva, izquierda, incluyendo dirección postal completa, correo electrónico y fax.
- Resumen y Summary. Al principio del manuscrito y con título centrado. Incluye la justificación del estudio y los principales hallazgos y conclusiones, debe tener entre 50 y 200 palabras. Incluir además el título del artículo y el resumen en inglés (Summary) independiente del idioma del manuscrito.
- Palabras clave (debajo del Resumen) y Key words (debajo de Summary). De tres a seis palabras en minúscula,

excepto la primera, y separadas por coma y espacio. Preferiblemente tomadas del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>).

Los artículos se dividirán en las siguientes secciones: introducción, metodología, resultados y discusión, agradecimientos y referencias. Los títulos deben estar separados por dos espacios en sus partes superior e inferior, centrados y en negrita. Los detalles acerca de la metodología experimental utilizada deberán ser lo suficientemente claros como para repetir la experimentación.

Las tablas deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición en el texto. El título debe ir en su parte superior y las notas en la parte inferior. En los encabezamientos de las columnas se deben anotar los símbolos de las unidades utilizadas. Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan 'figuras' y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición en el texto. El título debe ir debajo de la figuras.

Los artículos relacionados con experimentación con animales deben ajustarse plenamente a los lineamientos éticos trazados por la Organización Mundial de la Salud. Los extractos o fracciones evaluados *in vitro* o *in vivo* deben definirse químicamente, cuando menos en cuanto a la clase de constituyente. El material vegetal deberá estar clasificado botánicamente.

Las abreviaturas de pesos y medidas serán las indicadas por la Farmacopea de los

Estados Unidos en su edición oficial o unidades SI.

Los datos espectroscópicos se deben presentar de la siguiente manera:

UV λ max (solvente ε) nm (log ε). Ej.: UV λ max (MeOH) 275 (log ε 2.94).

IR ν max (medio) cm^{-1} . Ej.: IR ν max (KBr) 1740, 1720 cm^{-1} .

EM m/z (% intensidad relativa). Ej.: em m/z (%): 340 (M^+ , 100), 295 (10), 134 (26) ...

RMN ^1H (solvente, frecuencia de registro) δ ppm (integración, multiplicidad, J en Hz, asignación). Ej.: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.84 (1H, *d*, J = 10.3 Hz, H-30).

RMN ^{13}C (solvente, frecuencia de registro) δ ppm (multiplicidad, asignación). Ej.: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 600 MHz) 16.60 (*t*, C-12).

Las abreviaturas usadas para describir la multiplicidad de las señales en RMN son: *s* = singlete, *d* = doblete, *t* = triplete, *m* = multiplete, *dd* = doble de dobletes, *ddd* = doble de doble de dobletes.

Las abreviaturas para los solventes y reactivos más comúnmente usados son: EtOH = etanol, MeOH = metanol, CHCl_3 = cloroformo, C_6H_6 = benceno, AcOEt = acetato de etilo, EP = éter de petróleo, Me_2CO = acetona, DMSO = dimetilsulfóxido, AcOH = ácido acético.

Se evitará el uso excesivo de tablas y figuras que estarán numeradas y que se ane-

xarán en hojas separadas con su respectiva descripción.

Las referencias se citarán en el texto con su respectiva numeración. Solo se pueden citar tesis y libros o artículos que hayan sido publicados. Deben incluir: autor(es), título de la publicación, año, volumen y páginas, de la siguiente manera:

Revistas: Iniciales del nombre y apellido completo de todos los autores, título completo del artículo, nombre abreviado o nombre completo de la revista dependiendo si aparece en el Chemical Abstract o en índices equivalentes. La referencia se cita en letra itálica, volumen en negrilla, páginas inicial y final, y año entre paréntesis. Ej.:

1. H.P. Baden, L.A. Goldsmith, B. Fleming, A comparative study of the physicochemical properties of human keratinized tissues, *Bioch. Biophys. Acta*, **322**, 269-278 (1973).

Comunicaciones personales: iniciales del nombre, apellido completo e institución, seguido por las palabras comunicación personal y el año. Ej.:

2. A.J.M. Leeuwenberg, Agricultural University, Wageningen, Holanda, comunicación personal, 1984.

Libros: iniciales del nombre y apellido completo de los autores, título del libro entre comillas, editorial, ciudad, año, volumen y página. Ej.:

3. D.R. Morris, "The Biochemistry of Disease", Morris et Marton Eds., London, 1981, Vol. 8, p. 223.

Capítulos de libros escritos por varios autores: iniciales del nombre y apellido completo del autor, título del capítulo, seguido de la palabra En: título del libro entre comillas, editores, editorial, ciudad, año, volumen, páginas. Ej.:

4. A.D. Elbein, R.J. Molyneux, The chemistry and biochemistry of simple indolizidine and related polyhydroxy alkaloids. En: "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", Ed. por S.W. Pelletier, Wiley, New York, 1987, Vol. 5, pp. 1-54.

Tesis: Autores, título seguido de la palabra Tesis de..., institución, año, páginas. Ej.:

5. F. Salcedo, "Contribución al estudio de las Cinchonas colombianas", Tesis de Grado, Universidad del Valle, 1983, pp. 14-16.

Referencias de Internet: Inicial del nombre y apellido completo del autor, título del documento, dirección URL y fecha de revisión. Ej.:

6. Lipidat, Lipid thermotropic phase transition database, Ohio State University, URL: <http://www.lipidat.chemistry.ohio-state.edu>, consultado en septiembre de 2001.

La correspondencia debe enviarse a la siguiente dirección:

Comité Editorial

Revista Colombiana de Ciencias
Químico-Farmacéuticas
Departamento de Farmacia
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional de Colombia

Cra. 30 N.º 45-03
Fax: 57-1-3165060
Bogotá – Colombia
Correo electrónico:
rcciquifa_fcbog@unal.edu.co

Dirección WEB:

<http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcciquifa>

Igualmente, los manuscritos pueden enviarse al correo electrónico:

rcciquifa_fcbog@unal.edu.co

*Revista Colombiana
de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 47(1)*
se terminó de editar, imprimir y encuadrernar
en Proceditor, sobre papel bond de 90 gramos
Bogotá, D. C., Colombia.



