



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
ANTITUBERCULOSOS UTILIZADOS POR PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

VERÓNICA PORTILLO LICONA



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Misael González Ibarra

VOCAL: Liliana Aguilar Contreras

SECRETARIO: Francisca Trujillo Jiménez

1er. SUPLENTE: Luis Jesús García Aguirre

2° SUPLENTE: Kenneth Rubio Carrasco

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, TORRE DE INVESTIGACIÓN “DR. JOAQUÍN CRAVIOTO”, TERCER PISO, LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA.

ASESOR DEL TEMA:

QFB Francisca Trujillo Jiménez

SUPERVISOR TÉCNICO:

M en F Ernestina Hernández García

SUSTENTANTE:

Verónica Portillo Licona

Agradecimientos

A Dios, por haberme permitido llegar a este momento tan especial en mi vida.

*A mis padres. **Julia** y **Fulgencio**, les agradezco su apoyo, guía y confianza en la realización de mis sueños. La motivación de superarme día a día en cada aspecto de mi vida y la culminación de esta etapa. Soy afortunada por contar siempre con su amor y comprensión. Nunca podré pagar todo lo que me han brindado.*

*A mis hermanos. **Rafael** y **Laura**, por los momentos y situaciones compartidas, por los juegos y travesuras de la infancia y porque a pesar de que me hacen enojar, los quiero mucho y son parte de esto.*

*A la **Universidad**, por darme el orgullo de pertenecer a la máxima casa de estudios del país, mi eterna gratitud, cariño y compromiso.*

*A mi asesora **Francisca Trujillo**, le agradezco permitirme participar en dicho proyecto y confiar en él, por brindarme su apoyo y por sus valiosos consejos y asesoría.*

*A mi asesora técnica **Ernestina Hernández**, por la dedicación y muestras de apoyo en todo momento, por motivarme a capacitarme constantemente y luchar por la culminación de este proyecto.*

*Al **Profesor Raúl**, por su tiempo y conocimientos compartidos durante mi estancia en el INP.*

*A **Mary**, por ser una amiga increíble y con quien he compartido muchos momentos que siempre llevaré en mi corazón, siempre llenándome de alegría, porque te convertiste en más que una amiga para mí.*

*A **Selene**, porque a pesar del tiempo y distancia, siempre he contado y contaré con tu apoyo y comprensión. Por todos los momentos compartidos desde que iniciamos esta etapa y por los que aún faltan.*

*A **Tania**, por tu sincera amistad, motivación y comprensión, porque gracias a este proyecto conocí a personas tan valiosas como tú, que siempre están dispuestas a brindarte la mano.*

*A **Naye**, por enseñarme a ver las adversidades con un toque de ironía, por tantas locuras compartidas, momentos de estrés y satisfacción durante la carrera.*

*A **Miriam**, por permitirme conocer a una persona tan especial y divertida, que siempre te brinda una sonrisa sincera, Gracias por todos los momentos graciosos que pasamos juntas y por todas las incoherencias que nos hacían reír.*

*A mi amiga **Laura**, quien desde que inicié esta etapa siempre me acompañó, superamos dificultades y compartimos satisfacciones tanto académicas como personales, porque sé que siempre puedo contar contigo.*

*A **Lupita**, por todos los detalles que tuviste conmigo y porque siempre conté con tu hombro para desahogarme.*

*A **Alejandro**, por su apoyo y amor. Gracias por recordarme que hay personas que valen la pena en el mundo y gracias por estar en el mío.*

Dedicatorias

A mis padres, porque durante toda su vida se han esforzado en darme lo mejor, porque han convertido mis sueños en los suyos, porque no sería nada de lo que soy sin su apoyo y cariño brindado durante toda mi vida.



ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	11
Objetivo general	11
Objetivos particulares	11
1. ANTECEDENTES	12
1.1 Farmacovigilancia	13
1.1.1 Definición	13
1.1.2 Objetivos de la Farmacovigilancia	13
1.1.3 Antecedentes históricos de la Farmacovigilancia	14
1.1.4 Importancia de la Farmacovigilancia	15
1.1.5 Metodología para realizar Farmacovigilancia	18
1.1.6 Farmacovigilancia en México	18
1.1.7 Marco Legal de la Farmacovigilancia en México	19
1.1.7.1 Ley General de Salud	19
1.1.7.2 Reglamento de Insumos para la Salud	20
1.1.7.3 NOM-220-SSA1-2002 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México”	20
1.1.8 Farmacovigilancia en Pediatría	20
1.2 Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)	22
1.2.1 Clasificación de las RAM por su mecanismo de acción	22
1.2.2 Clasificación de las RAM por su intensidad	23
1.2.3 Clasificación de las sospechas de RAM por su causalidad	24
1.2.3.1 Determinación de la causalidad o imputabilidad de las RAM.	25
1.2.3.2 Algoritmo de Naranjo	26
1.2.4 Codificación de las RAM.....	27
1.2.5 Factores de riesgo	28
1.3 Tuberculosis	29
1.3.1 Generalidades	29
1.3.2 Tuberculosis como problema de salud mundial	29
1.3.3 Tuberculosis infantil en México	30
1.3.4 Tratamiento de Tuberculosis infantil.....	32
1.3.4.1 Esquema de tratamiento	32
1.3.4.2 Retratamiento	33
1.3.4.3 Farmacorresistencia	33
1.3.4.4 Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos	34
1.3.4.4.1 Reacciones Adversas a Medicamentos anti-Tb de Primera Línea	34
1.3.4.4.2 Reacciones Adversas a Medicamentos de Segunda Línea	36
1.3.4.4.3 Factores de Riesgo asociados a Reacciones Adversas a Medicamentos Antituberculosos	37
2. MATERIAL Y MÉTODOS	38



2.1	Diseño experimental	39
2.2	Selección de la población de estudio	39
2.3	Material	39
2.4	Metodología	40
2.5	Análisis estadístico	42
3.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	44
3.1	Frecuencia de las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-Tb	46
3.2	Factores sociodemográficos de las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-Tb	46
3.3	Periodo de aparición de las Reacciones Adversas a los Medicamentos antituberculosos	51
3.4	Severidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos	54
3.5	Causalidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos antituberculosos	55
3.6	Órganos y/o Sistemas afectados por las Reacciones Adversas a los Medicamentos antituberculosos	56
3.7	Medicamentos relacionados con las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-Tb	58
3.7.1	Reacciones Adversas a Isoniacida	59
3.7.2	Reacciones Adversas a Rifampicina	59
3.7.3	Reacciones Adversas a la Pirazinamida	60
3.7.4	Reacciones Adversas al Etambutol	60
3.7.5	Reacciones Adversas a Estreptomicina	61
3.7.6	Reacciones Adversas a la Isoniacida y Rifampicina	62
3.7.7	Reacciones Adversas a Isoniacida, Rifampicina y Etambutol.	63
3.7.8	Reacciones Adversas a Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida	64
3.7.9	Reacciones Adversas a Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida	64
4.	CONCLUSIONES	67
ANEXOS		69
Anexo 1.	Formato de recolección de datos de pacientes con Tb del INP	70
Anexo 2.	Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM	71
Anexo 3.	Base de datos de pacientes con tuberculosis del INP	75
GLOSARIO DE CONCEPTOS Y TÉRMINOS		80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		85



Índice de Figuras y Tablas.

Índice de Figuras

Figura 1. Desarrollo de los medicamentos.	16
Figura 2. Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia en México.	19

Índice de Tablas

Tabla 1. Diferencias entre los ensayos clínicos y la práctica clínica.	16
Tabla 2. Reacciones adversas a medicamentos de Primera Línea para el tratamiento de Tb.....	34
Tabla 3.Reacciones adversas a medicamentos de Segunda Línea para el tratamiento de Tb-MFR ..	36
Tabla 4. Características de los pacientes tratados por tuberculosis activa en el INP de enero de 2002 a diciembre de 2010.	45
Tabla 5. Grupo etario de los pacientes que presentaron RAM.	47
Tabla 6. Co-morbilidad de los pacientes que presentaron RAM.....	50
Tabla 7. Descripción de las Reacciones Adversas en la Fase intensiva.	53
Tabla 8. Descripción de las Reacciones Adversas en la Fase Sostenimiento.	54
Tabla 9. Reacciones Adversas a la Isoniacida.	59
Tabla 10. Reacciones Adversas a la Rifampicina.....	60
Tabla 11. Reacciones adversas al Etambutol.	61
Tabla 12. Reacciones Adversas a Estreptomicina.	61
Tabla 13.Reacciones adversas a la combinación de Isoniacida y Rifampicina.....	63
Tabla 14. Reacciones Adversas a la combinación de Isoniacida, Rifampicina y Etambutol.	63
Tabla 15. Reacciones Adversas a la combinación de Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida.	64
Tabla 16. Reacciones adversas a Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida.....	65



ABREVIATURAS

%	Por ciento.
BCG	Bacilo de Calmette y Guérin.
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
E	Etambutol.
FV	Farmacovigilancia.
H	Isoniacida.
MFR	Multifarmacorresistencia.
NOM	Norma Oficial Mexicana.
OMS	Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (del inglés: Polymerase Chain Reaction).
PPD	Derivado Proteico Purificado.
RAM	Reacción Adversa a los Medicamentos.
R	Rifampicina.
S	Estreptomina.
Tb	Tuberculosis.
Tb-XFR	Tuberculosis Extremadamente Farmacorresistente.
Tx	Tratamiento.
U/L	Unidades Internacionales por Litro.
UMC	Centro de Monitoreo de Uppsala (del inglés: Uppsala Monitoring Center).
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
Z	Pirazinamida.



INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos no deseados, si bien algunos de estos se detectan durante los estudios clínicos, la información sobre ellos se limita por las condiciones estandarizadas en las que se realizan dichos estudios, pero una vez en el mercado, el medicamento se administra a una población heterogénea y superior en número, esto proporciona mayor información, por eso, los programas para la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son cada vez más importantes.

En América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia (FV) es aún débil, el caso de México no es la excepción, existen pocos trabajos de FV en pacientes mexicanos y se acentúa en grupos de riesgo como los pacientes pediátricos.

En el caso de la Tuberculosis (Tb), dadas las características de la enfermedad, el tratamiento se administra durante un largo periodo de tiempo, con una combinación de varios fármacos que frecuentemente ocasionan RAM, las cuales se definen como el efecto indeseado que sucede tras la administración de un medicamento a dosis terapéuticas, diagnósticas o profilácticas. Aún cuando los medicamentos antituberculosos se piensa que son bien tolerados por pacientes pediátricos y hay una menor incidencia de éstas en niños, pueden complicar el tratamiento, teniendo la necesidad de modificarlo o suspenderlo dando lugar al fallo terapéutico y favoreciendo la farmacorresistencia.

En el presente trabajo se describen las características y frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos, que se presentaron en pacientes con Tb del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero 2002 a diciembre del 2010, a través de un estudio retrospectivo, transversal y de carácter observacional, con la finalidad de contar con una base o información preliminar del comportamiento de las RAM en la población pediátrica en estudio y mostrar la importancia de la farmacovigilancia.



JUSTIFICACIÓN



JUSTIFICACIÓN

En los hospitales mexicanos como lo es el Instituto Nacional de Pediatría (INP) existe la necesidad de iniciar estudios de investigación en FV para determinar la presencia y caracterizar las sospechas de reacciones adversas en la población pediátrica con el fin de identificar y evaluar las RAM por su manifestación clínica, frecuencia y factores de riesgo correlacionados a la aparición de estas. La existencia de escasos trabajos de Farmacovigilancia publicados en niños mexicanos, se debe a que en México se están iniciando este tipo de investigaciones.

En los pacientes diagnosticados con Tb, dadas las características de *Mycobacterium tuberculosis*, se requiere de un tratamiento que se administra por un largo periodo de tiempo, con una combinación de varios fármacos, esto favorece su asociación con un número significativo de RAM tales como: hepatitis, reacción cutánea, intolerancia gastrointestinal, reacciones hematológicas y falla renal. Estas RAM pueden causar una significativa morbilidad y comprometer el tratamiento favoreciendo la farmacorresistencia.

Aún cuando los medicamentos antituberculosos tienen una menor incidencia de RAM en niños, pueden dar lugar a reacciones graves que incluso ponen en riesgo la vida del paciente, por lo que, es de vital importancia detectar, registrar y evaluar, las sospechas de RAM. Además se pretende mostrar la importancia de la FV como una herramienta de prevención y disminución de las reacciones adversas, para mejora de la terapia del paciente, fomentando el reporte de las mismas.



OBJETIVOS



OBJETIVOS

Objetivo general

Detectar, cuantificar y caracterizar las sospechas de RAM causadas por los medicamentos antituberculosos en pacientes pediátricos con diagnóstico de Tb activa en el INP, mediante un estudio descriptivo y retrospectivo de expedientes clínicos, para aumentar la comprensión de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en la población pediátrica del INP y mostrar la importancia de la farmacovigilancia.

Objetivos particulares

- Determinar el momento de aparición de las RAM dentro del curso del tratamiento, a través de las fechas de inicio y término de éste, para conocer en qué fase de tratamiento se presentan más RAM.
- Determinar la relación causal entre la sospecha de Reacción Adversa a los medicamentos antituberculosos, utilizando el algoritmo de Naranjo.
- Determinar la frecuencia de las RAM causadas por medicamentos antituberculosos en pacientes pediátricos del INP con diagnóstico de Tb activa para conocer el comportamiento de éstas en la población de estudio.
- Determinar el medicamento antituberculoso o combinación de ellos con mayor número de RAM basados en la ficha técnica de cada medicamento, para vigilar con mayor atención la seguridad de éstos.
- Clasificar las RAM antituberculosos por edad, género, procedencia, desnutrición, politerapia, para vigilar con mayor cautela la seguridad de grupos de riesgo.
- Describir las RAM causadas por los medicamentos antituberculosos y clasificarlas por órgano/sistema afectado de acuerdo a la terminología WHO-ART para establecer cuál es el más afectado.
- Evaluar la severidad de las RAM de acuerdo a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2002 para conocer la frecuencia de las RAM graves, moderadas y leves en la población de estudio.



ANTECEDENTES



1. ANTECEDENTES

1.1 Farmacovigilancia

1.1.1 Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado a los medicamentos.¹ En la normatividad mexicana se define como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nueva información de las RAM y prevenir los daños en los pacientes”. La OMS define una Reacción Adversa como cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis utilizadas en el hombre, para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.²

1.1.2 Objetivos de la Farmacovigilancia

Los objetivos específicos de la FV son:

- Mejorar la atención al paciente y seguridad con relación al uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- Mejorar la salud y seguridad pública en lo relativo al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (incluyendo costo-efectividad).
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como, la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.³



1.1.3 Antecedentes históricos de la Farmacovigilancia

Los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma. Sin embargo, el primer testimonio formal que se tiene de los efectos indeseables data del siglo XVI, Paracelso expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento solamente depende de la dosis”.⁴

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En Estados Unidos se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes, en Francia ocurrió algo similar con más de 100 muertes con Stalinon, un compuesto orgánico de estaño para tratar furúnculos. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos.

Sin embargo, pasaron 47 años para descubrir que la amidopirina era capaz de producir reacciones adversas graves como potente depresor de la médula ósea, 15 años para sospechar que el cincophen causaba ictericia. La aspirina fue usada por 39 años hasta que fue incriminada como causal de hemorragia digestiva.^{4,5}

En 1952, la Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no sólo al cloranfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento.⁴

No fue hasta el desastre causado por la talidomida en 1961 que se inició el primer esfuerzo sistemático internacional para abordar las cuestiones de seguridad de los medicamentos. En ese año muchos niños nacieron con una malformación congénita llamada focomelia como resultado de la exposición de mujeres embarazadas a este medicamento usado contra la lepra y náuseas.³

En la XVI Asamblea Mundial de la Salud (1963), se adoptó una resolución que reafirmaba la necesidad de iniciar la rápida difusión de información sobre las reacciones adversas, esto llevó más tarde a la creación del Proyecto Piloto de Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos en 1968. El propósito de esto fue desarrollar un sistema, aplicable



internacionalmente para detectar los efectos adversos a los medicamentos previamente desconocidos o mal comprendidos.^{3,6}

Así fue como inicio la ciencia y práctica de la FV. El Sistema comenzó a desarrollarse en los estados miembros del Centro Colaborador de la OMS con la recopilación de los casos clínicos individuales de RAM. La recopilación de los reportes de RAM internacionales se centró en una base de datos, cuya función principal era contribuir al trabajo de las autoridades regulatorias de los medicamentos, mejorar el perfil de seguridad de éstos y evitar posibles desastres.³

En 1978 el programa se trasladó al Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) con sede en Uppsala, Suecia, cuya función básica fue mantener actualizada la base de datos global de los reportes hechos por los diversos centros nacionales y detectar señales de las bases de datos. A partir de ello, se han creado numerosas asociaciones y organizaciones en el mundo con el fin de promover la investigación, el intercambio y difusión de la información concerniente a la Farmacovigilancia.⁶

1.1.4 Importancia de la Farmacovigilancia

Antes de que se comercialice un medicamento para uso humano, tiene que demostrarse la eficacia y seguridad, tiene que haber sido objeto de amplios estudios, incluidos ensayos preclínicos y clínicos.⁷

En la figura 1 se muestran las etapas que comprende el desarrollo clínico de un medicamento. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el ambiente controlado en el que discurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público.¹

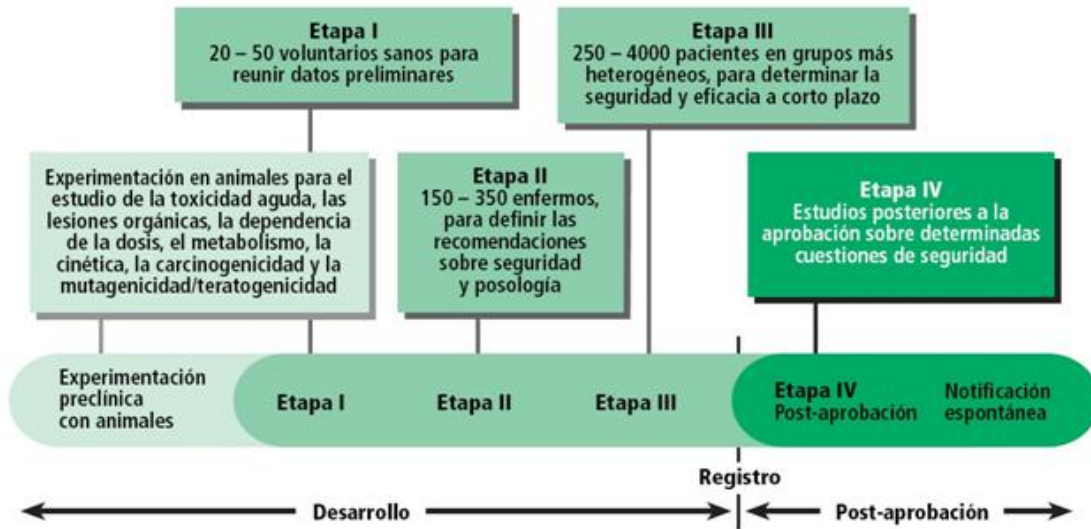


Figura 1. Desarrollo de los medicamentos.¹

Los ensayos clínicos en las fases I, II y III incluyen un número de pacientes excesivamente pequeño para detectar RAM poco frecuentes y se realizan en condiciones muy estandarizadas que limitan la extrapolación de sus resultados a las condiciones habituales de uso (Tabla 1). Por tal motivo, es fundamental evaluar la eficacia y seguridad que presentan los medicamentos en condiciones reales, una vez puestos a la venta, los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento.⁷

Tabla 1. Diferencias entre los ensayos clínicos y la práctica clínica.

Datos	Estudios clínicos	Práctica clínica
Número de pacientes	Decenas, cientos, miles.	Miles a millones.
Duración	Días, meses, algunos años.	Días a años a lo largo de la vida.
Población objetivo	Exclusión de población especial.	Potencialmente toda la población.
Otros tratamientos	Evitados o limitados.	Posiblemente más de uno.
Dosis	Fija, controlada.	Variable.
Condiciones	Riguroso seguimiento.	Seguimiento flexible

http://www.crf-ba.org.br/biblioteca/metodo_deteccao_de_ram.pdf/



La idea de que los Centros de FV son un lujo, accesible sólo en los países desarrollados, ha sido sustituida por una conciencia que involucra la necesidad de un servicio de gestión de seguridad de medicamentos y de FV para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y prevención de las RAM en todos los países. Donde no hay establecida una infraestructura regulatoria correcta, un sistema de monitoreo de RAM es una manera eficaz y rentable de detectar y minimizar los daños a los pacientes y evitar desastres potenciales.^{3, 8}

Durante los últimos años, la globalización, el consumismo, los tratados de libre comercio, los medios de comunicación y el creciente uso de Internet, han dado lugar a un cambio en el acceso a los medicamentos e información sobre ellos.³

Estos cambios han generado nuevos tipos de problemas de seguridad tales como:

- Venta ilegal de medicamentos y drogas de abuso a través de Internet.
- Automedicación.
- Fabricación y venta de medicamentos falsificados y de mala calidad.
- Aumento del uso de medicamentos herbolarios y productos milagro que no han establecido los estándares de seguridad y eficacia.
- Uso irracional de medicamentos.³

Toda esta problemática produce o incrementa las reacciones adversas, las que pueden producir muertes, discapacidad o prolongar una hospitalización, siendo el mayor porcentaje de las mismas prevenibles y evitables. Esta evolución exige el establecimiento de un Sistema de Farmacovigilancia, y concretamente un funcionamiento más ligado a las modalidades de uso de los medicamentos que se están imponiendo en la sociedad, y por ende más capaz de responder a esas nuevas tendencias.^{1, 8}

Aunado a esto las RAM elevan considerablemente los costos directos en salud, al incrementar la morbilidad e incluso la mortalidad, en los casos más graves. A los costos directos se deben agregar los costos indirectos, como la pérdida de productividad del enfermo.⁹

Por lo tanto, la FV es una herramienta que ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes a conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva.



También juega un papel importante en la toma de decisiones relacionadas con la farmacoterapia, tanto a nivel individual, regional, nacional e internacional.⁸

1.1.5 Metodología para realizar Farmacovigilancia

La OMS define un estudio de FV, como aquel cuyo objetivo es cuantificar y caracterizar las RAM, así como identificar los factores que predisponen su aparición. La meta de todo estudio deberá ser entonces la prevención de las RAM, más que sólo el estudio de sus causas y consecuencias.¹⁰

Para el desarrollo de las actividades de FV, existen diversos métodos:

- a) Sistema de notificaciones espontáneas: se basa en la identificación y detección de RAM por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Este es el utilizado por los Centros de Farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.⁸
- b) La Farmacovigilancia intensiva se basa en la recopilación de datos en forma sistemática, de todas aquellas sospechas de reacciones adversas que pueden ser interpretadas como producidas por los medicamentos en grupos de población definidos, su correspondiente análisis y evaluación posterior. Estos sistemas de vigilancia intensiva pueden ser prospectivos o retrospectivos y centrados en la investigación de efectos producidos por un medicamento o grupo farmacológico concreto, o bien centrados en el análisis de la susceptibilidad a las reacciones adversas por los medicamentos de una población de pacientes definida.¹¹

1.1.6 Farmacovigilancia en México

La FV en México se inició en 1989, con un programa de notificación voluntaria de sospechas de RAM por los laboratorios productores y continuó con el establecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia a cargo de la Secretaría de Salud, así como el establecimiento de los Centros Institucionales y estatales.⁹

Hasta 1999 México se integró al Programa Internacional de Monitoreo. A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), órgano desconcentrado de la Secretaría



de Salud. El CNFV es el encargado en el país de coordinar todas las actividades del Programa Nacional de Farmacovigilancia y de colaborar con la OMS en el Programa Internacional de Farmacovigilancia (Figura 2).^{4, 12}

El CNFV recibe informes de detección de sospechas de RAM, vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario, comercialización de medicamentos, productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.¹²

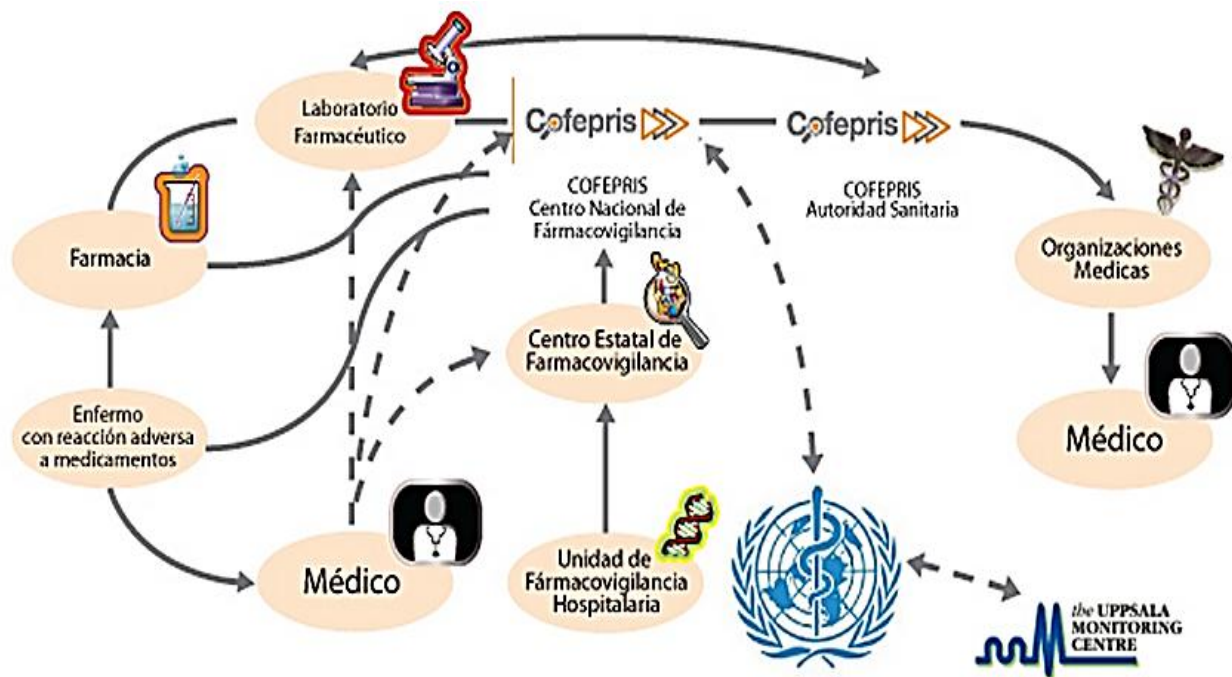


Figura 2. Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia en México.¹³

1.1.7 Marco Legal de la Farmacovigilancia en México

1.1.7.1 Ley General de Salud

Artículo 58 V-bis. Participación de la comunidad.

Contempla que se debe informar a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas, peligrosas y sus desechos.^{12, 14}



1.1.7.2 Reglamento de Insumos para la Salud

Artículo 37. Establece lo siguiente, cuando la Secretaría cuente con evidencia de que un insumo carece de seguridad, eficacia, pureza o estabilidad, aplicará las medidas de seguridad previstas en la Ley.^{12, 14}

Artículo 38. Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría.^{12,14}

Artículo 131. Podrán importar insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos en la Norma correspondiente.^{12, 14}

1.1.7.3 NOM-220-SSA1-2002 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México”

Establece los lineamientos sobre los cuales deberá realizarse las distintas actividades de farmacovigilancia, como la forma de clasificar las RAM, quienes, cada cuanto y como deben notificarlas y los estudios a través de los cuales se pueden estudiar las RAM, etc.¹⁴

1.1.8 Farmacovigilancia en Pediatría

Por regla general, se necesita más información sobre el uso del medicamento en grupos de población concretos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos.⁸

Los estudios clínicos controlados en niños son escasos, los principales obstáculos son por cuestiones de costo, responsabilidad y falta de regulación, muchos de los medicamentos administrados actualmente a la población pediátrica no se han estudiado ni autorizado específicamente para ella.¹⁵

En la práctica clínica se utilizan los datos de RAM a partir de estudios en adultos. Esta extrapolación es a menudo inadecuada debido a que los niños padecen otro tipo de



enfermedades y metabolizan los medicamentos de diferente forma, por lo que, la respuesta al tratamiento es impredecible y diferente a la de los adultos.⁹

Entre los problemas debidos a la ausencia de medicamentos convenientemente adaptados para la población pediátrica figuran: a) la información inadecuada sobre la dosificación, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas incluso mortales; b) la ineficacia de ciertos tratamientos por subdosificación; c) la imposibilidad de disponer de determinados avances terapéuticos para el ámbito pediátrico, de fórmulas y vías de administración apropiadas; d) así como el recurso en pediatría de fórmulas magistrales u oficinales, a veces de baja calidad.¹⁵

En el año 2001, según un estudio de Vigilancia en E.U.A, las RAM causaron 244 mil visitas de pacientes ambulatorios menores de 15 años de edad. Durante una vigilancia activa de 63 hospitales en Estados Unidos el estudio de NEISS-CADES (Sistema Electrónico Nacional de Vigilancia de Eventos Adversos-Cooperativa del proyecto de Vigilancia), informó que la incidencia de las RAM en pacientes pediátricos es igual a 2 de cada mil personas. Los niños más pequeños están en mayor riesgo.¹⁶

Un estudio realizado en Italia por Napoleone y cols. (2010) basado en un sistema de vigilancia activa de pediatría, mostró que aproximadamente 15 de cada mil niños desarrollaron reacciones adversas.¹⁶

En un lapso de seis años, de 65 mil 864 ingresos hospitalarios en el Children's Hospital de Columbus, Ohio, hubo 565 RAM (0.85 por cada 100 ingresos), el 20.7% de las RAM se consideraron que eran prevenibles y el restante como no prevenibles.¹⁶

Un meta análisis llevado a cabo por Impicciatore y cols. en el 2001 encontró que de un total de diecisiete estudios prospectivos, las reacciones adversas graves representaron el 12.29% del total. La tasa general de ingresos hospitalarios pediátricos debido a RAM fue de 2.09%; 39.3% de las RAM que causaron el ingreso hospitalario amenazaron la vida del paciente. Los resultados muestran que las RAM en pacientes pediátricos representan un problema de salud pública significativo.¹⁷



1.2 Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)

1.2.1 Clasificación de las RAM por su mecanismo de acción

Las RAM fueron clasificadas por Rawlins y Thompson, en 1977 como:

a) Reacciones adversas tipo A o predecibles, son aquellas que en algunos casos ocurren como resultado de la acción farmacológica primaria del fármaco, y por tanto, pueden ser farmacológicamente predecibles; éstas dependen de la dosis, por lo general no son clínicamente graves y producen una mortalidad bastante baja.

La acción farmacológica aumentada puede ocurrir de dos maneras, existiendo así subclases correspondientes a los mecanismos:

1. Exacerbación del efecto farmacológico deseado: suele deberse a la administración de una dosis normal, la reacción se debe a una estimulación excesiva de los receptores específicos del agente farmacoterapéutico.
2. Efecto farmacológico no deseado (efecto secundario): se observa después de la administración de dosis normales o elevadas, el fármaco estimula receptores específicos en otros tejidos y/o inespecíficos.

b) Reacciones adversas tipo B, son poco frecuentes, imprevisibles, no dependen de la dosis, suelen ser graves, producen una mortalidad elevada y se debe a la hipersensibilidad o idiosincrasia. Son reacciones bizarras o aberrantes que no se deben a la extensión del mecanismo de acción del agente y por tanto son farmacológicamente inesperadas, se pueden dividir en:

1. Inmunológicas, es decir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata; se denominan así porque su mecanismo involucra una sensibilidad previa y son determinados por interacción antígeno (alergeno)-anticuerpo de la clase IgE, provocando la liberación de diversos mediadores como histamina-I, heparina, serotonina, bradicinina y otros mediadores químicos.
2. Idiosincráticas, ocurre en un escaso número de pacientes predispuestos o intolerantes. El mecanismo aún no se comprende, aunque hay aquellas que se deben a anormalidades en determinadas enzimas, cuya ausencia o exceso de actividad altera vías metabólicas. Esto conlleva a la formación o acumulación de metabolitos tóxicos.



La clasificación de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos nocivos derivados del uso de medicamentos, por ello la OMS agrega cuatro categorías más.^{18, 10}

- c) Reacciones adversas tipo C, éstas pueden ser graves y frecuentes, se deben a tratamientos prolongados, denominándose reacciones crónicas.
- d) Reacciones adversas tipo D, se consideran en esta categoría las reacciones retardadas o retrasadas. Dentro de éstas encontramos la teratogénesis y la carcinogénesis.
- e) Reacciones adversas tipo E, incluyen reacciones por suspensión del medicamento (síndromes de abstinencia). Su incidencia es baja, éstas pueden presentarse al suspender el tratamiento con fármacos opiáceos, antidepresivos, corticosteroides o anticonvulsivantes después del uso prolongado.
- f) Reacciones adversas tipo F, son dosis dependientes y presentan una incidencia alta, se manifiestan como una falla (inesperada) de la farmacoterapia.^{10,18}

1.2.2 Clasificación de las RAM por su intensidad

En la normatividad mexicana (NOM-220-SSA1-2002 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México”) los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en: ²

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- Moderadas. Interfieren con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar directamente la vida del paciente. Requieren de tratamiento farmacológico y pueden o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
 - a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - c) Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.



1.2.3 Clasificación de las sospechas de RAM por su causalidad

Por otro lado también en la normativa mexicana se clasifican las reacciones adversas de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes: ²

- **Cierta o Definida.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- **Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.
- **Posible.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- **Dudosa.** Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien, debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- **Condicional/Inclasificable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.



- No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

1.2.3.1 Determinación de la causalidad o imputabilidad de las RAM.

Uno de los objetivos de la Farmacovigilancia es el de establecer si existe una asociación causal entre la reacción adversa y el medicamento sospechoso. Establecer esta asociación no siempre es fácil, sobre todo si se debe considerar que: 1) No todas las reacciones adversas son específicas; 2) El paciente generalmente no recibe monoterapia, y en la mayor parte de los casos se administran varios fármacos en forma simultánea, lo que dificulta el análisis; y 3) La reacción adversa cursa con sintomatología clínica muy parecida a la patología de base del paciente.

Por ello, a la hora de evaluar la relación causal entre el medicamento y un efecto adverso, se requiere la concurrencia de ciertas acciones y factores indispensables para una correcta evaluación y estos son los siguientes:

1. Confirmar la administración del medicamento sospechoso antes de la reacción adversa.
2. Conocer las dosis diarias y totales del medicamento sospechoso usadas.
3. Describir la reacción adversa: los signos y síntomas, exámenes de laboratorio anormales, hallazgos histológicos anormales, concentraciones plasmáticas anormales.
4. Conocer los tiempos transcurridos hasta la aparición de los signos y síntomas de la reacción adversa.
5. Conocer las características de evolución a partir de la suspensión del medicamento sospechoso; es importante conocer si la reacción adversa disminuyó o desapareció totalmente después de suspender el medicamento implicado.
6. Conocer las características de evolución después de la readministración del medicamento. Lo que se requiere saber es si al exponer nuevamente al paciente al medicamento el efecto adverso reaparece. Esto no siempre es posible, ya que generalmente el medicamento no sé readministra.



7. Estudiar otras posibles causas del efecto adverso, entre ellas otros medicamentos que pudieran causar la misma reacción, y enfermedades concomitantes que pueden cursar con la misma sintomatología.
8. Tener antecedentes sobre exposiciones previas al mismo medicamento.

Existe un método denominado ayuda diagnóstica estandarizada (SDA), en el que se incluyen algunos algoritmos y tablas de decisión. Éstos consisten en una serie de preguntas ordenadas, ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder con "Sí", "No", o "No se sabe". Esto da origen a un puntaje, el que sumado permite obtener un puntaje total (en algunos casos es la suma de los ejes), según el cual se clasifica al evento analizado en las categorías de causalidad probada, probable, posible o dudosa. Entre los algoritmos más conocidos está el de Karch y Lasagna, Kramer y colaboradores, así como, el de Naranjo y colaboradores.¹⁹

1.2.3.2 Algoritmo de Naranjo

El algoritmo de Naranjo es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna, es uno de los más utilizados para la evaluación de sospechas de RAM. Consta de 9 preguntas que pueden responderse con Si, No, o Se desconoce/no aplica; respuestas según las cuales, se asigna puntajes que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma: ⁸

- Definida: 9 o más puntos.
- Probable: 5-8 puntos.
- Posible: 1-4 puntos.
- Dudosa: 0 puntos.

La escala de probabilidad contempla la secuencia temporal entre el/los medicamentos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de retirar el medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posible existencia de causas alternativas. También contempla la existencia de información adicional a partir de



exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas, tiene la ventaja de ser internacionalmente aceptado y fácil de usar.⁸

Cuadro 1. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM.

Pregunta	Sí	No	No se sabe	Puntos.
1. ¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0	
2. El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0	
7. ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0	
8. ¿Había sufrido el paciente una reacción similar con el mismo fármaco o con fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0	
9. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0	
Puntuación total				

Definida: > 9 Probable: 5-8; Posible: 1-4; Dudosa: 0 o inferior.

Naranjo y cols. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981. 30; 239-45²⁰

1.2.4 Codificación de las RAM

La codificación de las reacciones adversas se realiza de acuerdo al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS (World Health Organization Adverse Reaction Dictionary) que contiene la terminología para codificar la información clínica relacionada a las RAM y los aparatos y/o sistemas afectados por éstas. Comprende aproximadamente mil doscientos términos “preferentes” que son los principalmente utilizados para describir las reacciones adversas; 3 mil 445 sinónimos de los términos “preferentes”.⁵



1.2.5 Factores de riesgo

Hay muchos estados fisiológicos o patológicos que predisponen el desarrollo de efectos adversos, como el embarazo, la lactancia, la infancia, la edad avanzada, la hemodiálisis, la disminución del aclaramiento renal, etc; todos tienen rasgos característicos que permiten se presenten estos efectos. Dado que este tipo de grupos son poco incluidos en los ensayos clínicos hay poca información de cómo se comportan los medicamentos en estas poblaciones.

Se han logrado identificar algunos de estos factores:

- Edad: los extremos de la edad, es decir, individuos mayores de 60 años y recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. En ambos grupos, puede deberse a cambios en la distribución y eliminación de algunos fármacos o a variaciones en la sensibilidad de los receptores.
- Género. Aunque existen pocos estudios que identifiquen a este como un factor que predispone a sufrir reacciones adversas, se ha logrado demostrar que la mujer tiene mayor probabilidad de experimentar RAM.
- Patología asociada: La existencia de una patología previa o concomitante puede modificar la respuesta a los medicamentos.
- Polifarmacia. Los pacientes que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas; esto se debe a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.
- Antecedentes de alergia, funciones hepáticas y/o renales alteradas. Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas (atópicas) tienen mayor probabilidad de presentar reacciones de tipo alérgico. Del mismo modo individuos con alteración hepática y /o renal tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se metabolizan o eliminan por estas vías.^{5,21}



1.3 Tuberculosis

1.3.1 Generalidades

La tuberculosis (Tb) es una enfermedad bacteriana infecto contagiosa causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* y *M. canetti*). Bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). Por lo general afecta a los pulmones (Tb pulmonar), pero puede afectar otros sitios (Tb ósea, meníngea, ganglionar, peritoneal, miliar, renal, etc). Se transmite casi exclusivamente de persona a persona por vía aerógena.^{22, 23}

1.3.2 Tuberculosis como problema de salud mundial

El tratamiento que consiste en una combinación de medicamentos contra Tb desarrollada en los años 1940 y 1950 puede reducir drásticamente las tasas de mortalidad. En los ensayos clínicos, se ha documentado tasas de curación superiores al 90%. A pesar de la disponibilidad de un tratamiento altamente eficaz, durante décadas, la Tb sigue siendo un importante problema de salud mundial, es considerada como un desastre médico, económico y social de gran magnitud. En 1993, la OMS declaró la Tb como una emergencia de salud pública, se estima que una tercera parte de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis* y aproximadamente el 10% de éstos se encuentra en riesgo de desarrollar la enfermedad activa, ya que existe un número estimado en la actualidad de 7 a 8 millones de casos y 1.3 a 1.6 millones de muertes cada año. Datos recientes indican que para el 2020 habrá mil millones de personas infectadas, 150 millones podrían desarrollar la enfermedad y 36 millones morirán por este padecimiento si no se toman las medidas necesarias para su control.^{23, 24}

Es un problema de salud al que México no se encuentra exento, en el 2010 se reportaron 18 mil 848 casos nuevos de Tb en todas sus formas (81.6% pulmonar, 1.6% meníngea y 5.7% ganglionar y 11.1% otras formas) y 2 mil 222 defunciones en 2009 por Tb en todas sus formas. La Tb sigue siendo prioridad en salud por los casos complicados en los extremos de la edad, la aparición de la multifármacorresistencia y el vínculo con enfermedades tales como el SIDA y la diabetes, entre otras, y por el difícil acceso a los sistemas de salud en áreas específicas y por los grupos de mayor vulnerabilidad. Estos factores se han convertido en los nuevos retos para los programas futuros.^{22, 24, 25}

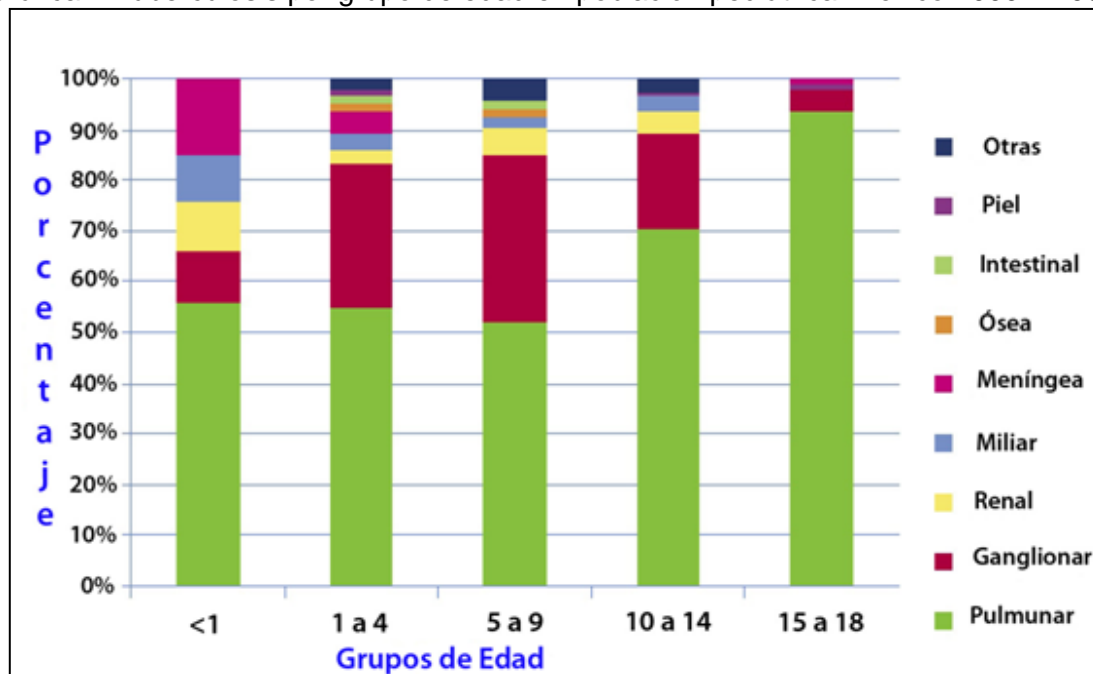


1.3.3 Tuberculosis infantil en México

Aunque se desconoce su magnitud, la OMS estima que la tuberculosis infantil representa entre un 9.6% a 11% de todos los nuevos casos y se concentra mayoritariamente en países con alta carga de morbilidad. En México se estima que representa el 10% del total de casos reportados. Entre los muchos factores que hacen difícil estimar la carga de tuberculosis en la población infantil, cabe citar los siguientes: la dificultad de pronunciar un diagnóstico definitivo, la presencia de enfermedad extrapulmonar (lo que hace necesario consultar a un especialista) y la escasa prioridad que representa en materia de salud pública (la tuberculosis infantil rara vez se manifiesta en forma bacilífera).

En México del año 2000 al 2005, las formas clínicas más frecuentes en la población infantil fueron: pulmonar, ganglionar, renal y meníngea (Gráfica 1). La tasa global fue de 3.7 por cada 100 mil con variaciones significativas por grupo de edad (de 0.8 a 7.5) y fue discretamente mayor en el género masculino (4.0:3.4). La edad media fue de 12.3 ± 5.5 años (Gráfica 2).

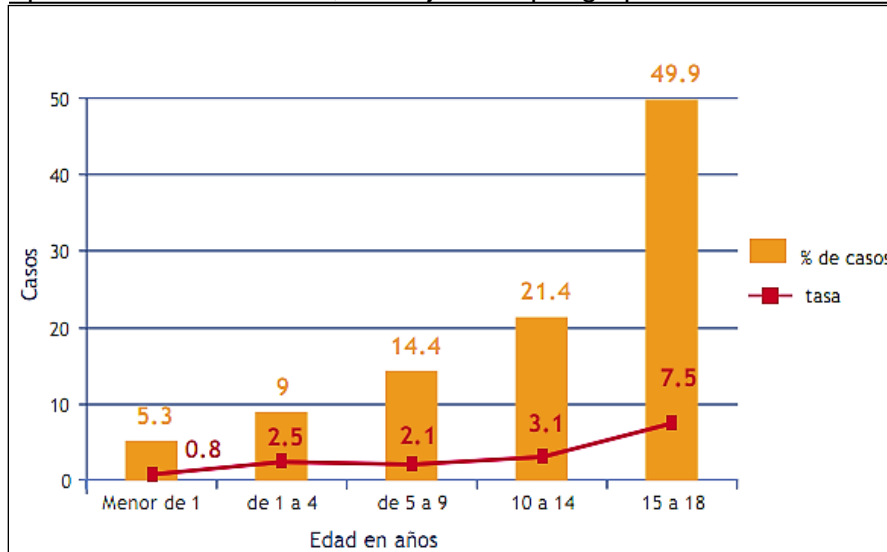
Gráfica 1. Tuberculosis por grupo de edad en población pediátrica. México 2000 – 2005.



Prog Nac de Tb. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis, en niños, niñas y adolescentes²⁶.



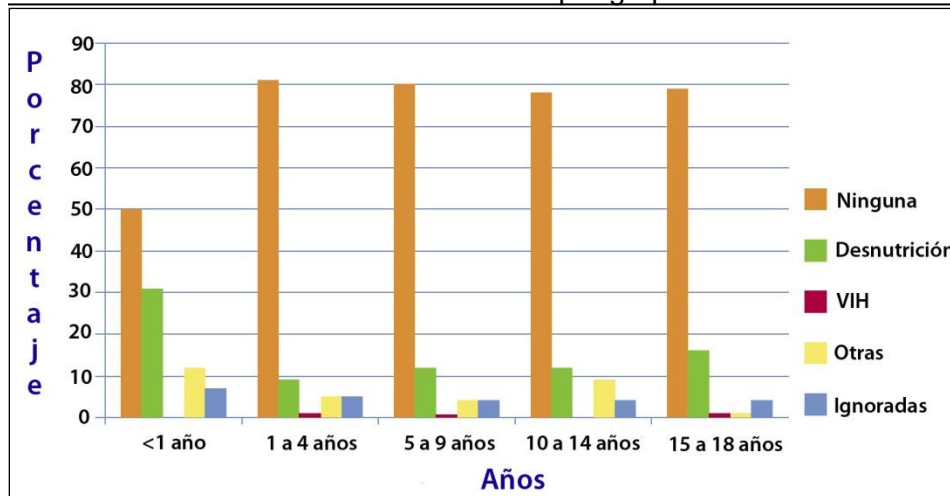
Gráfica 2. Proporción de casos de Tb, tasa ajustada por grupo de edad. México 2000 – 2005.



Prog Nac de Tb. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis, en niños, niñas y adolescentes ²⁶

Del total de casos notificados, el 11.1% se asoció a desnutrición, 0.9% a SIDA, 0.7% con alcoholismo y 0.6% a diabetes mellitus, en el 77.1% de los casos no se asoció con otra enfermedad concomitante (Gráfica 3).

Gráfica 3. Tb asociada a enfermedad concomitante por grupo de edad .México 2000 – 2005.



Prog Nac de Tb. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis, en niños, niñas y adolescentes ²⁶

De las 219 defunciones registradas en el periodo de estudio, 65% de ellas ocurren en los dos primeros meses del tratamiento, que se traduce en que la oportunidad del diagnóstico y el tratamiento influyen directamente en el pronóstico. La tasa ajustada por grupo de edad pone de manifiesto el incremento en algunos grupos de esta variable epidemiológica en la población pediátrica. Los diagnósticos y tratamientos tardíos son un problema que amerita acciones inmediatas de capacitación. ²⁶



1.3.4 Tratamiento de Tuberculosis infantil

Los objetivos principales del tratamiento contra la Tb son:

- Curar al paciente de Tb (eliminar rápidamente la mayor cantidad de bacilos).
- Prevenir la muerte por Tb activa o sus secuelas.
- Prevenir la recaída por Tb.
- Prevenir el desarrollo de farmacoresistencia (usando una combinación de medicamentos).
- Disminuir la cadena de transmisión de Tb.^{26, 27}

1.3.4.1 Esquema de tratamiento

El tratamiento incluye medicamentos bactericidas y bacteriostáticos que combinados proporcionan una rápida cura microbiológica y menor duración del tratamiento. El tipo de esquema a seguir dependerá de la presentación de Tb (pulmonar o extrapulmonar), si se trata de un caso nuevo, de reingreso, fracaso, recaída o multitratado.

El tratamiento de la tuberculosis tiene dos fases:

- a) Inicial o intensiva, en esta fase existe reducción de abundante población de bacilos, una rápida mejoría clínica y biológica y disminución franca de la capacidad de contagio del paciente bacilífero.
- b) Mantenimiento o sostenimiento, en esta fase se produce una disminución de los bacilos que están en estado quiescente.

La falta de presentaciones pediátricas de algunos fármacos antituberculosos, incluso los de Primera Línea es un problema para el cumplimiento terapéutico.²⁸

Los medicamentos antituberculosos de Primera Línea son denominados así por ser mas eficaces, mejor tolerados, provocar menos reacciones adversas y son más baratos. Su administración simultánea en dosis única favorece el apego y la eficacia.

La fase intensiva consta de cuatro medicamentos de Primera Línea:

- Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) ó
- Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomina (S).



La fase de sostenimiento emplea dos medicamentos de Primera Línea:

- Isoniacida (H), Rifampicina (R).²⁶

1.3.4.2 Retratamiento

Los niños con fracaso o abandono al tratamiento primario o recaída son candidatos al retratamiento de Primera Línea estandarizado (H, R, Z, E, S diariamente durante 2 meses, seguido de H, R, Z, E, por un mes y posteriormente al concluir el segundo esquema de tratamiento H, R, E, 3 veces por semanas durante 5 meses).

El retratamiento deberá ser prescrito por el Subcomité Clínico de Farmacorresistencia Estatal y administrado en un esquema estrictamente supervisado, exclusivamente por personal de salud.²⁶

1.3.4.3 Farmacorresistencia

Los tratamientos y diagnósticos inadecuados e/o incompletos aunado al uso irracional de los medicamentos, han dado origen a la aparición de cepas multifarmacorresistentes (MFR), que se define como la resistencia simultánea a H y R.

La MFR en niños es principalmente el resultado de la transmisión de cepas de *M. tuberculosis* MFR de un adulto.

Para su tratamiento se emplean medicamentos de Segunda Línea (capreomicina, kanamicina, amikacina y fluoroquinolonas), son aquellos que son poco específicos, provocan severas RAM, inducen fácilmente resistencia y son de elevado costo, por lo que, los tratamientos son prolongados (hasta de 24 meses) y con escaso apego.^{24,27}

Recientemente se han reportado casos de Tb extremadamente farmacorresistentes (Tb-XFR), lo que agrava en mucho el panorama mundial de la enfermedad. Para estos últimos casos no existe alternativa de tratamiento y responden precariamente ante medicamentos de primera y segunda línea, son ocasionados por *M. tuberculosis* resistentes a H, R y de uno a tres fármacos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina o amikacina) y a una fluoroquinolona.²⁴

La OMS estima que en el 2008 había en el mundo 440 mil casos de MFR, en México en el 2010 se reportaron 224 casos nuevos de MFR. En niños esta cifra se desconoce.^{26, 29}



1.3.4.4 Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos

Aún cuando los medicamentos anti-Tb de Primera Línea presentan menos RAM en el paciente pediátrico, existe el riesgo de que presenten reacciones adversas, lo que origina reducción de la efectividad, irregularidad o abandono del tratamiento y contribuye a la falla del tratamiento o a incrementar la resistencia. La mayoría de las reacciones adversas son leves pero ocasionalmente pueden ser severas incluso fatales, aunado al largo periodo de tratamiento. Por lo tanto, es importante que el paciente mantenga la motivación para continuar el tratamiento, incluso cuando se sienta mejor.^{30,31}

1.3.4.4.1 Reacciones Adversas a Medicamentos anti-Tb de Primera Línea

El Tabla 2 muestra las RAM a los medicamentos de Primera línea, junto con las pruebas de control a monitorear.²⁶

Tabla 2. Reacciones adversas a medicamentos de Primera Línea para el tratamiento de Tb.³³

Medicamentos	Pruebas de Control	Reacciones Adversas
Rifampicina	AST ALT	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos hematológicos: Trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aplasia celular, trombosis venosa. • Efectos gastrointestinales: intolerancia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis ulcerativa y colitis eosinófilica, sangrado intestinal, dolor epigástrico, anorexia, náuseas, vómito. • Efectos hepáticos: Hepatotoxicidad. • Efectos respiratorios: Fibrosis pulmonar, neumonitis. • Efectos pancreáticos: Insuficiencia pancreática crónica. • Efectos dermatológicos: Necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, pústulas.
Isoniacida	AST ALT	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos inmunológicos: Neutropenia • Efectos Sistema Nervioso: Neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, reacción psicótica, convulsiones, encefalopatía. • Efectos hepáticos: Hepatitis. • Efectos pancreáticos: Pancreatitis. • Efectos dermatológicos: Urticaria, síndrome acneiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de lupus eritematoso. • Efectos gastrointestinales: Náuseas, vómito y dolor epigástrico. • Efectos metabólicos: Deficiencia de piridoxina y pelagra, hipocalcemia e hipofosfatemia.



Medicamentos	Pruebas de Control	Reacciones Adversas
Pirazinamida	<p>Ácido úrico</p> <p>AST</p> <p>ALT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia. • Efectos inmunológicos: Trombocitopenia, anemia sideroblástica. • Efectos en el sistema cardiovascular: Hipertensión aguda. • Efectos en la piel: Urticaria, prurito, pigmentación, descamación y foto sensibilidad. • Efectos renales: Nefritis intersticial, disuria. • Efectos hepáticos: Hepatitis. • Efectos en el sistema nervioso: Convulsiones. • Efectos metabólicos: Hiperuricemia.
Etambutol	<p>Agudeza visual</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos oculares: Neuritis óptica, disminución de agudeza visual, ceguera al color. • Efectos metabólicos: Hiperuricemia, precipitación de gota aguda. • Efectos hepáticos: Hepatitis. • Efectos hematológicos: Trombocitopenia, leucopenia y neutropenia. • Efectos respiratorios: Infiltrados pulmonares. • Efectos gastrointestinales: Náuseas, vómito, dolor abdominal, anorexia, colitis pseudomembranosa. • Efectos en el sistema nervioso: Neuritis periférica. • Efectos psiquiátricos: Confusión mental, desorientación posibles alucinaciones. • Efectos dermatológicos: Dermatitis, eritema multiforme, prurito. • Efectos músculo esquelético: Dolor en articulaciones. • Efectos renales: Insuficiencia renal reversible, nefritis intersticial, aumento de creatinina sérica.
Estreptomina	<p>Función vestibular</p> <p>Audiometría</p> <p>Creatinina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos sistema nervioso: Toxicidad en el octavo nervio craneal, escotomas, neuritis periférica, • Efectos de hipersensibilidad: Anafilaxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria, eosinofilia, erupción cutánea, miocarditis. • Efectos renales: Nefrotoxicidad, azoemia. • Efectos hematológicos: Anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemia hemolítica. • Efectos gastrointestinales: Náuseas, vómito.

Micromedex Thompson Healthcare . Consultado 25 enero 2012.Disponible en : <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.³³



1.3.4.4.2 Reacciones Adversas a Medicamentos de Segunda Línea

La Tb farmacorresistente no responde al tratamiento convencional de medicamentos antituberculosos de Primera Línea, y su tratamiento con medicamentos de Segunda Línea involucra medicamentos menos potentes, más tóxicos y mucho más costosos (de 50 a 200 veces más) dura dos años o más, en la tabla 3 se muestran las RAM más frecuentes a estos fármacos.²⁹

Tabla 3. Reacciones adversas a medicamentos de Segunda Línea para el tratamiento de Tb-MFR.^{26, 27}

Fármacos	Modo de acción	Vía de administración	Reacciones adversas frecuentes
Cicloserina o Terizidona	Bacteriostática	V.O.	<ul style="list-style-type: none"> • Psicosis • Convulsiones • Depresión • Cefalea
Etionamina o Protionamida	Bactericida	V.O.	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos gastrointestinales • Anorexia • Hepatotoxicidad • Hipersensibilidad • Edema local
Fluoroquinolonas <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacina • Ofloxacina • Levofloxacina • Moxifloxacina • Gatifloxacina 	Bactericida	V.O. o I.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos Gastrointestinales • Vértigo • Cefalea • Hipersensibilidad
Aminoglicósidos <ul style="list-style-type: none"> • Kanamicina • Amikacina • Capreomicina 	Bactericida	I.M.	<ul style="list-style-type: none"> • Otoxicidad • Hepatotoxicidad
Ácido para-aminosalicílico	Bacteriostática	V.O.	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos gastrointestinales • Hipersensibilidad • Hepatotoxicidad • Acumulación de sodio

Prog Nac de Tb. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis, en niños, niñas y adolescentes²⁶
 OMS. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children²⁷



1.3.4.4.3 Factores de Riesgo asociados a Reacciones Adversas a Medicamentos Antituberculosos

La frecuencia de eventos adversos puede ser afectada por la gravedad de la enfermedad. En un estudio de Tb meníngea, el riesgo de ictericia fue mayor (39% vs 12%) en los que recibieron 20 mg/Kg que en aquellos que recibieron 12 mg/Kg de H al día (Parthasarathy y cols, 1986).³⁴

La información es limitada en niños con Tb/VIH-SIDA es necesario conocer las dosis adecuadas para lograr concentraciones séricas óptimas y la necesidad de una vigilancia más cuidadosa en esas condiciones, ya que los medicamentos anti-Tb tienen interacciones importantes con la terapia antirretroviral.

Es necesaria mayor información sobre situaciones especiales en niños incluyendo aquellos como VIH y desnutrición.³⁵

El riesgo elevado para presentar reacciones adversas en niños se observa en caso de desnutrición, insuficiencia hepática o renal, infección por VIH, Tb diseminada y avanzada, micosis sistémicas, tratamiento antituberculoso irregular, anemia grave, diabetes mellitus y antecedentes familiares de reacciones adversas de este tipo de fármacos.²⁶

Es indispensable instruir al personal, al paciente y a los familiares sobre la posibilidad de que se presenten reacciones adversas.²⁶



MATERIAL Y MÉTODOS



2.1 Diseño experimental

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional, a partir de la revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con Tb activa, que iniciaron tratamiento antituberculoso en el periodo comprendido entre enero del 2002 a diciembre del 2010 dentro del INP.

2.2 Selección de la población de estudio

❖ Criterios de inclusión.

1. Expedientes de pacientes en edad pediátrica (0 - 18 años).
2. Expedientes de pacientes de cualquier género.
3. Expedientes de pacientes diagnosticados con Tb activa en la base de datos epidemiológica del INP.
4. Expedientes de pacientes hospitalizados o en consulta externa.
5. Expedientes de pacientes que hayan iniciado tratamiento con fármacos antituberculosos en el INP dentro del periodo de enero de 2002 a diciembre de 2010.

❖ Criterios de exclusión.

1. Expedientes no disponibles para su estudio.
2. Expedientes con información insuficiente para detectar y clasificar las RAM.

2.3 Material

- Monografía de cada fármaco antituberculoso.
- Expedientes de los pacientes con Tuberculosis.
- Lista de expedientes del INP correspondientes a los pacientes clasificados según la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión) como A15-19 del servicio de Infectología en el periodo de estudio de enero 2002 a diciembre 2010.
- Algoritmo de Naranjo (Anexo 2).
- Formato de recolección de datos diseñado para medicamentos antituberculosos (Anexo 1).
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, "Instalación y operación de la farmacovigilancia".
- Programas de Microsoft Office Excel y Word® versión 2010.



2.4 Metodología

1. Se solicitó al departamento de epidemiología del INP el listado correspondiente a los expedientes clasificados como CIE 15 a CIE 19 que ingresaron al Instituto en el periodo comprendido entre enero del 2002 a diciembre del 2010.
2. Se diseñó un formato de recolección de datos de reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos (Anexo 1).
3. Se revisó y analizó cada expediente seleccionando la población de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
4. Se recolectó la información requerida directamente del expediente clínico del paciente y se registró en el formato de recolección de datos de reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos, se obtuvieron los siguientes parámetros:
 - Datos generales del paciente: Nombre del paciente, edad, género, nivel socioeconómico, estado nutricional, procedencia y tipo de consulta.
 - Hallazgos clínicos del diagnóstico: pruebas de laboratorio confirmativas para el diagnóstico, tipo de Tb, medición de enzimas hepáticas.
 - Fármacos antituberculosos que el paciente recibió, dosis diaria, vía de administración, fecha de inicio, fecha de término.
 - Enfermedades concomitantes.
 - Farmacoterapia concomitante.
 - Reacciones adversas detectadas (descripción, frecuencia, severidad, causalidad, fármaco sospechoso).
5. Se detectó, cuantificó y caracterizó las sospechas de RAM de acuerdo a lo establecido por la NOM-220-SSA1-2002, la causalidad se determinó utilizando el algoritmo de Naranjo (Anexo 2).



Se clasificaron por su severidad de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002:

	Definición
Leves	Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
Moderadas	Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
Graves	Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que: a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente. b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria. c) Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa. d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
Letal	Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Se clasificaron por su causalidad de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002:

	Definición
Definida o Cierta	Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
Probable	Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.
Posibles	Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
Dudosa	Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.



Construcción de la base de datos

1. Se construyó una tabla de definiciones operacionales de las variables de estudio. Se definió el nombre de las variables (Máximo 8 caracteres), se hizo la descripción de cada variable. En el caso de las variables que contenían niveles se indicó y codificó (Anexo 3).
2. Utilizando como base la tabla de definiciones operacionales, se construyó una base de datos utilizando el programa Microsoft Office Excel® versión 2010.

2.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en la medición, mostrando a través de ellos las propiedades, relaciones y tendencias de las RAM anti-Tb en pacientes pediátricos del INP. Se organizó la información recolectada a través de tablas de distribución de frecuencias en porcentajes, gráficos y medidas de tendencia central.



RESULTADOS Y ANÁLISIS



3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se analizaron 134 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 72 (53.73%) correspondían al género masculino, ligeramente superior con respecto al femenino con 62 (46.27%), esto coincide con el reporte de Tb en pacientes pediátricos del año 2000 al 2005 que señala que la proporción fue de 4.0 pacientes masculinos por 3.4 femeninos.²⁶ (Tabla 4).

Las condiciones del hospedero y del contexto asociadas a la tuberculosis son comunes a otras enfermedades infecciosas y parasitarias, a la desnutrición entre otros estigmas de pobreza y marginación. La población analizada no fue la excepción, la desnutrición sobresalió en 64 (47.76%) pacientes; por otro lado sobresalen condiciones de inmunodepresión propias de enfermedades crónicas (*Diabetes mellitus*) o emergentes (*VIH/SIDA*) que explica la presencia de la Tb en estratos de población no marginados, este estudio mostró una ligera diferencia entre los pacientes con enfermedades concomitantes (44.78%) y aquellos que no presentaron alguna otra enfermedad de manera simultánea (55.22%). Donde si se mostró una marcada diferencia fue en la terapia concomitante, ya que 86 (64.18%) pacientes contaban con polifarmacia, muchos de estos pacientes recibían otros medicamentos para contrarrestar los síntomas de la patología de base (Tb).²⁶ (Tabla 4).

El riesgo de desarrollar la enfermedad varía en función de la edad, siendo más alta en mayores de diez años mientras que la presencia de las formas graves predomina en menores de cinco años,²⁶ en este estudio se reflejó lo reportado por la literatura, los rangos de edad predominantes fueron de 3-11 años (56.72%) y 1mes- 2años (23.88%) (Tabla 4).

Las formas clínicas más frecuentes fueron la ganglionar (43.28%), pulmonar (12.69%) y meníngea (11.19%). Concentrándose en el D.F (36.57%), Edo. México (40.60%), Guerrero (9.70%); esto es comprensible debido a que el INP atiende en su mayoría a estados del centro de la República, principalmente D.F, Edo. México, Hidalgo, Guerrero, Morelos y Veracruz. (Tabla 4).



Tabla 4. Características de los pacientes tratados por tuberculosis activa en el INP de enero de 2002 a diciembre de 2010.

Característica	n	% del total	Característica	n	% del total
Género			Medicamentos antituberculosos		
Femenino	62	46.27%	1° Línea	114	85.07%
Masculino	72	53.73%	2° Línea	20	14.93%
Terapia Concomitante			Tipo de Consulta		
Con Tx concomitante	86	64.18%	Consulta externa	79	58.96%
Sin Tx concomitante	48	35.82%	Hospitalizado	55	41.04%
Procedencia			Tipo de Tb		
Distrito Federal	49	36.57%	Ganglionar	58	43.28%
Edo. México	41	30.60%	Menígea	15	11.19%
Morelos	2	1.49%	Ósea	10	7.46%
Guerrero	13	9.70%	Peritoneal	4	2.99%
Hidalgo	5	3.73%	Renal	1	0.75%
Veracruz	5	3.73%	Pulmonar	17	12.69%
Otros	19	14.18%	Miliar	14	10.44%
Desnutrición			Enf. Concomitantes		
Sin desnutrición	40	29.85%	Con Enf. concomitante	60	44.78%
Con desnutrición	64	47.76%	Sin Enf. concomitante	74	55.22%
No disponible	30	22.39%			
Edad					
0-1 mes	1	0.75%			
>1 mes-2 años	32	23.88%			
3-11 años	76	56.72%			
12-16 años	24	17.91%			
17-19 años	1	0.75%			

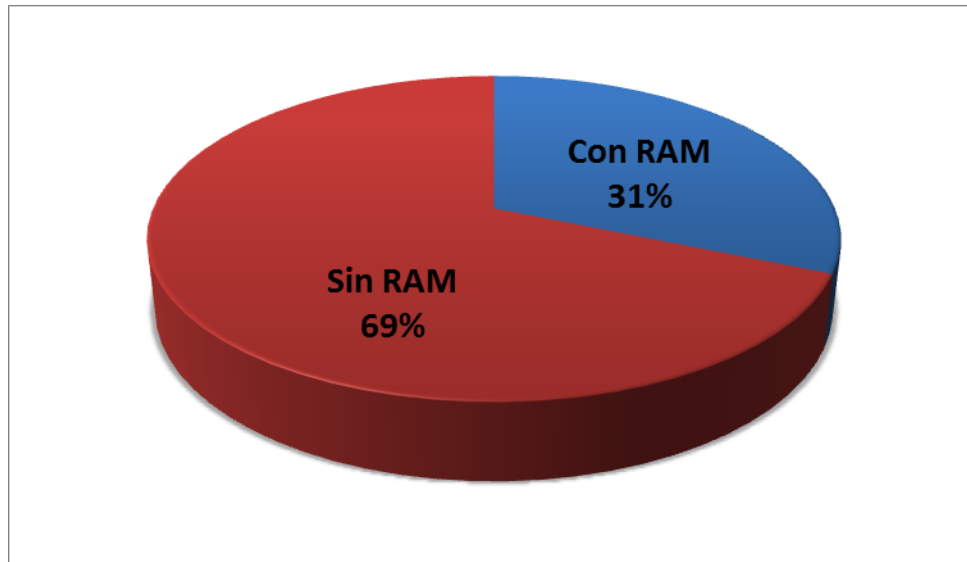
n= Número Enf.=Enfermedad



3.1 Frecuencia de las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-Tb

De los 134 expedientes incluidos en el estudio, se identificaron 70 RAM en 42 (31.34 %) expedientes. (Gráfica 4).

Gráfica 4. Incidencia de RAM anti-Tb en pacientes pediátricos del INP de enero 2002 a diciembre 2010.



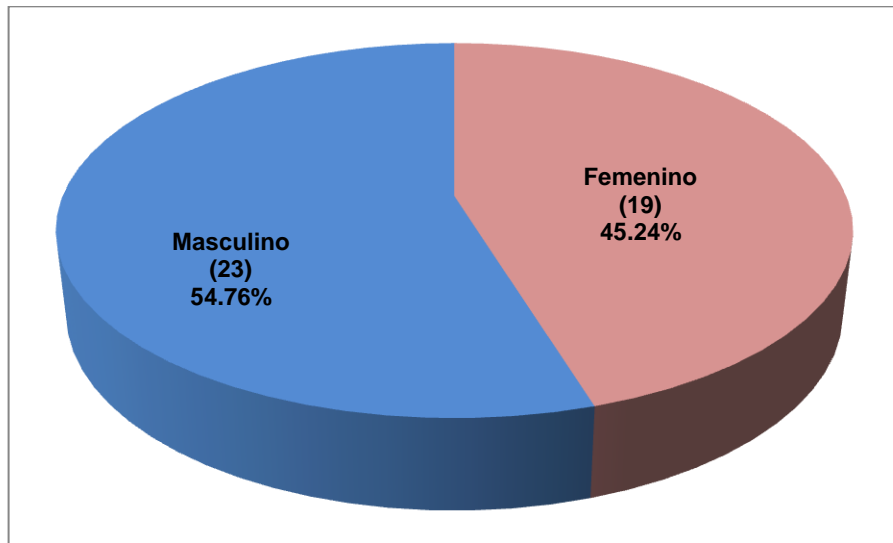
Los medicamentos antituberculosos están asociados con un número importante de RAM, que pueden causar una significativa morbilidad y prolongar la estancia hospitalaria, las más comunes son: hepatitis, reacciones cutáneas, intolerancia gastrointestinal, reacciones hematológicas y falla renal; a diferencia de los adultos en el paciente pediátrico se ha reportado que tolera mejor los fármacos antituberculosos y las RAM son poco comunes, siempre y cuando se utilicen las dosis recomendadas. En este estudio se encontró una mayor frecuencia de RAM comparado con lo reportado en la literatura con 42 reacciones adversas (31.34%), con un número promedio de 1.67 RAM por paciente.^{35, 36}

3.2 Factores sociodemográficos de las Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos

El comportamiento de las RAM fue muy similar en ambos géneros, se presentaron 23 (54.76%) RAM en pacientes masculinos, ligeramente superior que en el género femenino con 19 (45.24%); esto es el reflejo del porcentaje de ingreso de pacientes con Tb que fue mayor en niños que en niñas. (Gráfica 5).



Gráfica 5. Género de los pacientes que presentaron RAM.



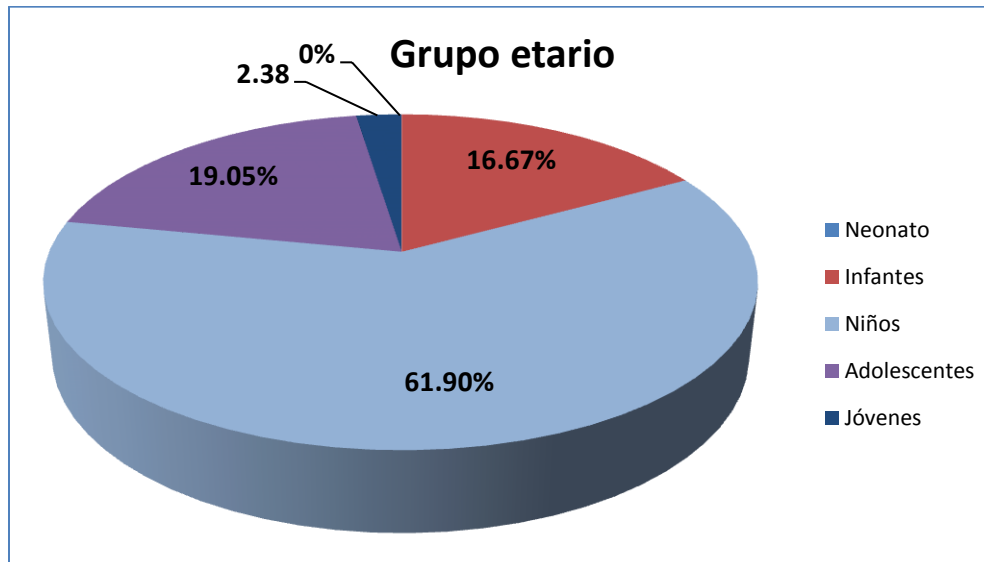
La edad promedio en la cual se presentaron las RAM en la población incluida en este estudio fue de 6.9 años, grupos etarios en los cuales se desarrollaron más reacciones adversas fueron: niños y adolescentes, correspondientes al rango de edad de 3 a 16 años, seguido por los infantes (1mes-2años), estos resultados se correlacionan con la frecuencia de las edades de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio. En la actualidad hay poca información sobre el efecto de las etapas de desarrollo en niños y su relación con las reacciones adversas.¹⁷ (Tabla 5, Gráfica 6).

Tabla 5. Grupo etario de los pacientes que presentaron RAM.

Grupo etario	No. pacientes	Porcentaje
Neonato (0-1 mes)	0	0.00%
Infantes (1 mes-2 años)	7	16.67%
Niños (3 – 11 años)	26	61.90%
Adolescentes (12 a 16 años)	8	19.05%
Jóvenes (17 a 19 años)	1	2.38%
Total	42	100.00%

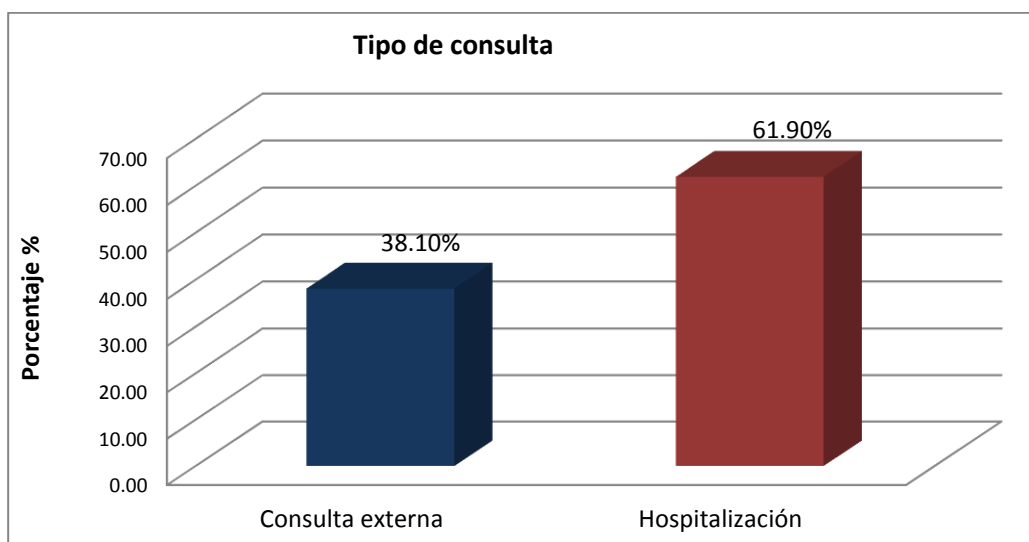


Gráfica 6. Grupo etario de los pacientes que presentaron RAM.



Con respecto al tipo de consulta, en este estudio los pacientes hospitalizados mostraron un incremento evidente y sustancial con 26 (61.90%) reacciones adversas, a diferencia de los pacientes ambulatorios con 16 (38.16%); estos resultados son equivalentes a los reportados en la literatura, una revisión sistemática realizada por Impicciatore y cols. en 2001, mostró que la incidencia global de las RAM en pacientes pediátricos hospitalizados era superior con respecto a los pacientes ambulatorios; para los pacientes hospitalizados fue de 9.53%, mientras que para los ambulatorios fue de 1.46%, con una marcada diferencia.¹⁷ (Gráfica 7).

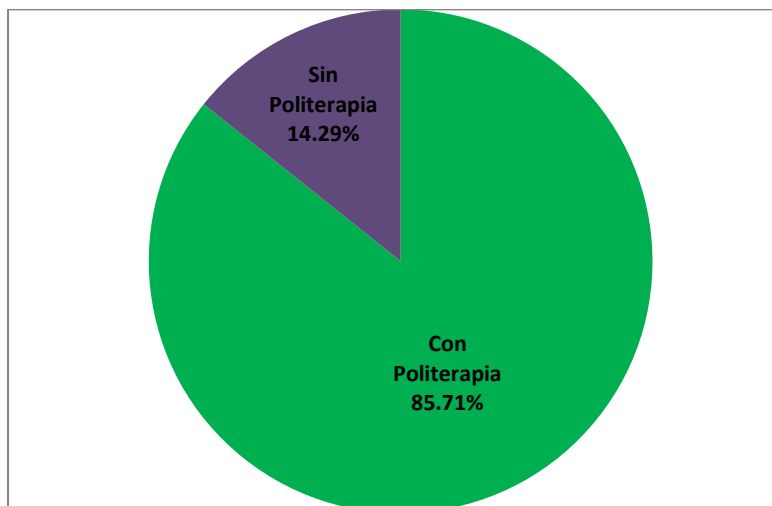
Gráfica 7. Tipo de consulta de los pacientes que presentaron RAM.





Impicciatore P. y cols. en 2001 reportaron que el número promedio de medicamentos administrados por paciente fue de 1.5 a 7.6, esto indicó una asociación directa entre el número de medicamentos que reciben los niños y el riesgo de desarrollar una reacción adversa; como ya es conocido uno de los factores de riesgo asociados con la incidencia de RAM tanto en pacientes pediátricos como adultos es la politerapia, ya que al aumentar la cantidad de fármacos administrados se incrementa la posibilidad de que se den interacciones medicamentosas; los pacientes pediátricos con Tb no son la excepción, en 36 (85.71%) expedientes que presentaron RAM tenían un tratamiento concomitante, ya sea para la Tb o para otras enfermedades, incluso para contrarrestar los efectos de las reacciones adversas en su mayoría las que afectan el sistema gastrointestinal.¹⁷ (Gráfica 8)

Gráfica 8. Tipo de terapia de los pacientes que presentaron RAM.



Con respecto a las enfermedades concomitantes y los pacientes que presentaron reacciones adversas, 23 (54.76%) pacientes tenían presente una enfermedad concomitante y el resto solo desarrolló tuberculosis. Los pacientes con varias condiciones patológicas o con padecimientos crónicos tienen una alta probabilidad de experimentar RAM ya que el perfil de seguridad del medicamento puede modificarse por las mismas enfermedades que padecen, por la ingesta concomitante de otros medicamentos o por interacciones medicamento-enfermedad. Una de las co-morbilidades que incrementa la aparición de RAM es el SIDA, en este estudio solo se presentó un caso positivo, pero se dio de alta voluntaria y no se pudo continuar con el seguimiento. (Tabla 6)^{10, 36}

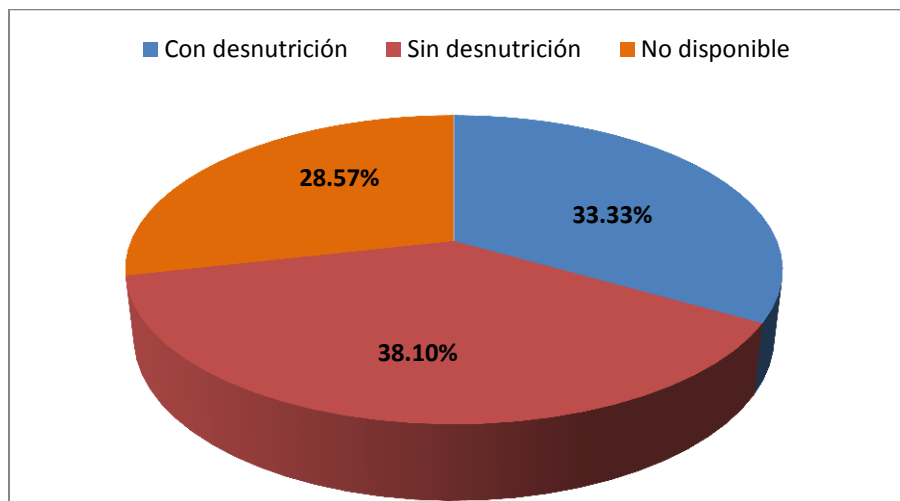


Tabla 6. Co-morbilidad de los pacientes que presentaron RAM.

Enfermedades	No. pacientes	%
Con enfermedades concomitantes	23	54.76%
Sin enfermedades concomitantes	19	45.24%
Total	42	100.00%

Otro de los factores de riesgo asociado con la presencia de reacciones adversas es la desnutrición, en este caso de los 42 pacientes 16 (38.10%) no presentaron desnutrición, 14 (33.33%) reportaron desnutrición, y el resto no se contaba con la información en el expediente. (Gráfica 9)

Gráfica 9. Patología de los pacientes que presentaron RAM.



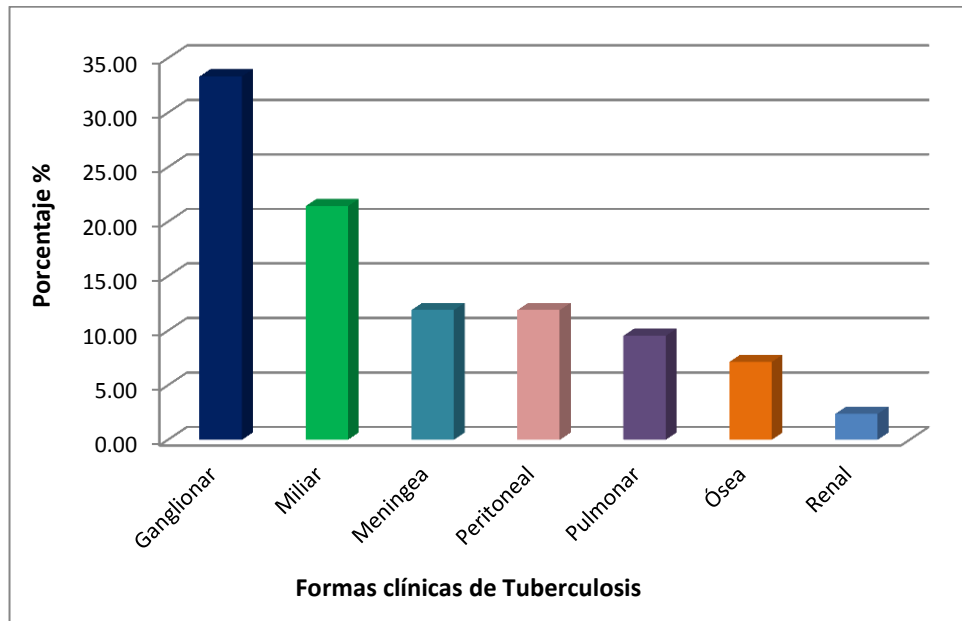
La frecuencia de las reacciones adversas puede ser afectada por la gravedad de la tuberculosis; Kabra y col. realizaron un estudio en 2004 en la India, reportaron hepatotoxicidad en el 2% de 323 niños que recibieron diariamente H, R, Z y E en la fase intensiva para las formas más severas de la Tb a diferencia del 1% de 120 niños que recibieron H, R y Z para las formas clínicas más leves.³⁷

Los datos encontrados en la población del INP son semejantes a lo descrito en la literatura, la formas clínicas: meníngea y peritoneal representaron el 11.90% con 5 RAM, en la forma miliar se presentaron 9 (21.43%) y en la ganglionar 14(33.33%); de acuerdo al reporte del año 2000 a 2005 la Tb miliar y meníngea fueron las formas clínicas que causaron mayor



mortalidad en pacientes pediátricos mexicanos, la Tb ganglionar no es de las formas graves, pero su inclusión se debe a que es la forma clínica más frecuente en los niños, dentro de la población de inclusión representó el 43.28%. Es importante tener un seguimiento más estricto en pacientes que desarrollen alguna de estas formas clínicas ya que aumenta la posibilidad de comprometer la seguridad de su tratamiento. (Gráfica 10)^{26, 35}

Gráfica 10. Formas clínicas de Tb en pacientes que presentaron RAM.



3.3 Periodo de aparición de las Reacciones Adversas a los Medicamentos antituberculosos

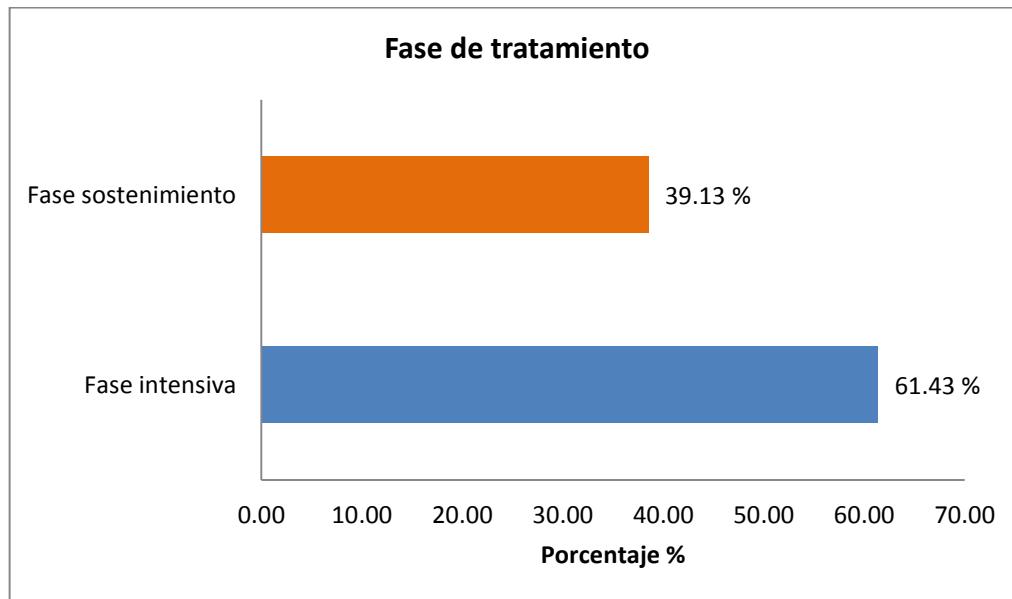
Se analizó el periodo de aparición de las RAM dentro de las 2 fases de tratamiento (intensiva y de sostenimiento), encontrándose un incremento significativo en la fase intensiva con respecto a la fase de sostenimiento, con 43 (61.43%) y 27 (38.57%) RAM respectivamente.

La mayoría de las reacciones se presentaron dentro de los 3 primeros meses esto concuerda con la fase de tratamiento de mayor proporción, dentro del primer mes se encontró el porcentaje mas alto de aparición 28.57%. López A. y col. en 2005 reportaron resultados similares a los encontrados en la población del INP, en dicho estudio se señaló que dentro del primer mes se presentaron el 93% de las RAM, con predominio de la primera semana con más del 40% de las reacciones adversas; este incremento puede deberse a las características que diferencian a cada fase, la fase intensiva está determinada por 4



medicamentos antituberculosos de administración diaria, a diferencia de la fase de sostenimiento que es intermitente y con 2 medicamentos, es posible que el número superior de medicamentos y el tiempo de administración influyan directamente en la aparición de las RAM. ³⁸ (Gráfica 11).

Gráfica 11 .Fase de tratamiento en que se presentaron las RAM.



En la Tabla 7 se enlista la descripción de las reacciones adversas que se presentaron durante la fase intensiva, la RAM sobresaliente fue vómito con 12 (17.14%) reacciones adversas, de éstas 12 RAM, 6 de severidad leve y 6 moderadas; seguido por dolor abdominal con 6 (8.57%) reacciones adversas predominantemente moderadas, ictericia fue la tercera RAM más frecuente en su mayoría de causalidad leve. La mayor parte de las reacciones adversas se catalogaron como leves y moderadas, excepto por un caso de hepatitis que puso en riesgo la vida del paciente.



Tabla 7. Descripción de las Reacciones Adversas en la Fase intensiva.

Órgano/Sistema	RAM	N° RAM	Porcentaje (%)	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Gastrointestinal	Diarrea	1	1.43	Leve	1	Posible	1
	Dolor abdominal	6	8.57	Leve	3	Probable	1
						Posible	1
				Moderada	3	Probable	2
						Posible	1
	Dolor epigástrico	3	4.29	Leve	2	Posible	1
				Moderada	1	Posible	1
	Náuseas	1	1.43	Leve	1	Posible	1
	Vómito	12	17.14	Leve	6	Definida	1
						Probable	1
				Moderada	6	Posible	4
						Definida	2
	Probable	4					
Pirosis	1	1.43	Moderada	1	Probable	1	
Gastritis medicamentosa	2	2.86	Moderada	2	Probable	1	
					Posible	1	
Hepáto biliar	Colestasis	2	2.86	Leve	1	Posible	1
				Moderada	1	Probable	1
	Elevación transaminasas	3	4.29	Leve	3	Probable	2
						Posible	1
	Hepatitis	1	1.43	Grave	1	Probable	1
Ictericia	4	5.71	Leve	3	Definida	1	
			Moderada	1	Probable	2	
Dudosa	1						
Músculo esquelético	Calambres	1	1.43	Leve	1	Posible	1
Piel y anexos	Rash	1	1.43	Leve	1	Posible	1
Plaquetas sangrado y coagulación	Trombocitopenia	1	1.43	Leve	1	Dudosa	1
SNC y periférico	Neuropatía	2	2.86	Leve	1	Probable	1
				Moderada	1	Posible	1
Visión	Neuritis óptica	2	2.86	Moderada	2	Posible	2
Total RAM	RAM	70					

En la fase de Sostenimiento no se mostró una marcada diferencia en la frecuencia de las RAM, el dolor abdominal fue superior ligeramente a las otras con 5 (5.71%) reacciones adversas. (Tabla 8)



Tabla 8. Descripción de las Reacciones Adversas en la Fase Sostenimiento.

Órgano/Sis	RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Gastrointestinal	Diarrea	2	2.86%	Leve	2	Posible	1
						Dudosa	1
	Dolor abdominal	4	5.71%	Leve	1	Probable	1
				Moderada	3	Probable	2
						Posible	1
	Dolor epigástrico	2	2.86%	Leve	1	Posible	1
				Moderado	1	Probable	1
	Náuseas	3	4.29%	Leve	3	Probable	1
						Posible	2
Vómito	3	4.29%	Leve	3	Posible	3	
Gastritis medicamentosa	2	2.86%	Moderada	2	Probable	1	
					Posible	1	
Colitis	1	1.43%	Moderada	1	Posible	1	
Hepático biliar	Elevación transaminasas	2	2.86%	Leve	2	Posible	2
	Hepatitis	1	1.43%	Moderada	1	Definida	1
Ictericia	2	2.86%	Leve	1	Posible	1	
			Moderada	1	Probable	1	
Músculo esquelético	Artralgia	1	1.43%	Leve	1	Posible	1
Urinario	Nefrotoxicidad	1	1.43%	Moderada	1	Posible	1
Plaquetas sangrado y coagulación	Púrpura trombocitopénica	1	1.43%	Moderada	1	Posible	1
Eritrocitario	Pancitopenia	1	1.43%	Moderada	1	Posible	1
Visión	Nistagmo vertical	1	1.43%	Moderada	1	Probable	1
Total RAM	RAM	70					

3.4 Severidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos

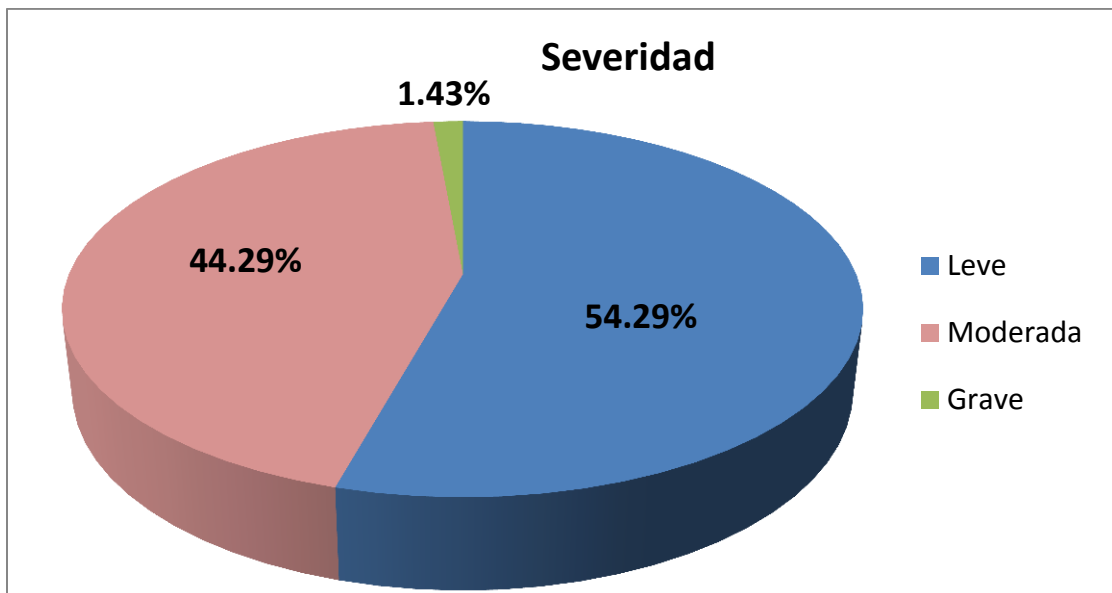
La mayoría de las reacciones adversas presentaron signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitaron tratamiento farmacológico, ni prolongaron la hospitalización, estas RAM leves comprendieron el 54.29%; el 44.29% correspondió a reacciones que llegaron a interferir con las actividades habituales y/o requirieron tratamiento farmacológico, solo 1 (1.43%) RAM fue considerada como grave, es decir, requirió prolongar la estancia hospitalaria y puso en riesgo la vida del paciente esta RAM fue hepatitis medicamentosa. Se ha reportado en algunos estudios que el tratamiento con fármacos antituberculosos en pacientes pediátricos que usan las dosis recomendadas son bien toleradas y que los efectos adversos en su mayoría son leves y/o reversibles, a diferencia del paciente adulto donde las reacciones adversas graves son frecuentes. Esta observación se ha relacionado con factores predisponentes como consumo de alcohol, enfermedades subyacentes y/o crónicas como la hepatitis y la



edad avanzada, que se encuentran pocas veces en niños. Otro factor importante es que los niños eliminan los fármacos más rápido que los adultos, por ellos los niños tienen menores concentraciones séricas de medicamentos anti-Tb que los adultos que reciben una cantidad equivalente.

Tanto en pacientes pediátricos como adultos la hepatotoxicidad es uno de los efectos adversos graves de mayor importancia y preocupación ya que puede inducir falla hepática aún utilizando las dosis recomendadas como se observó en este estudio. Por ello es esencial el monitoreo de las enzimas hepáticas durante el tratamiento antituberculoso.³⁵ (Gráfica 12)

Gráfica 12. Severidad de las RAM.



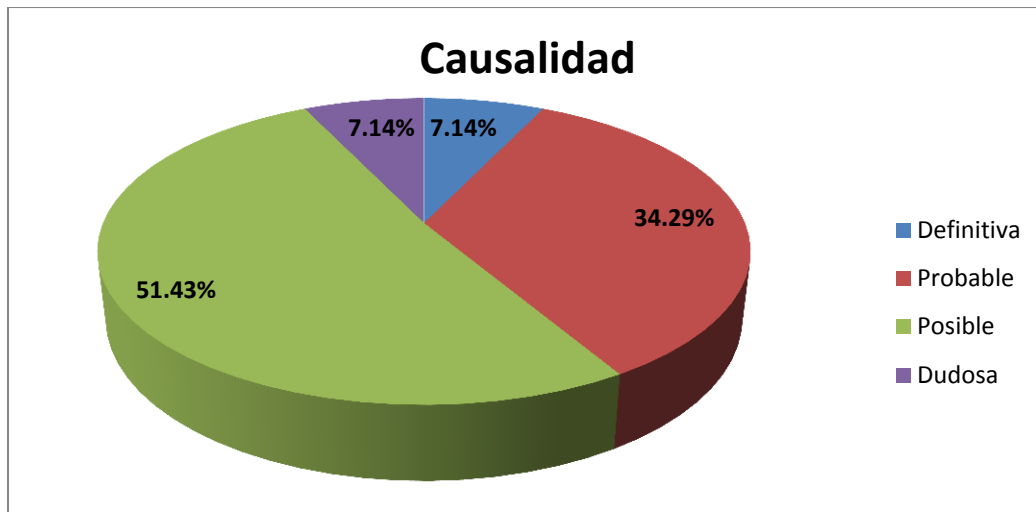
3.5 Causalidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos antituberculosos

Al determinar la causalidad de una RAM con respecto a un(s) medicamento(s) se contempla la secuencia temporal entre el fármaco sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de su aparición, el desenlace de la reacción después del retiro del medicamento, la repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posible existencia de causas alternativas, todo esto a través del algoritmo de naranjo; al someter cada una de las RAM a dicho proceso se encontró una prevalencia de reacciones adversas de causalidad posible en 36 (51.43%) RAM, 24 (34.39%) RAM probables y 5 (7.14%) reacciones ciertas y posibles.



Las reacciones adversas evaluadas como ciertas fueron ictericia, hepatitis medicamentosa y vómito, en estas RAM la respuesta a la suspensión del medicamento fue clínicamente evidente y la readministración fue positiva. (Gráfica 13)

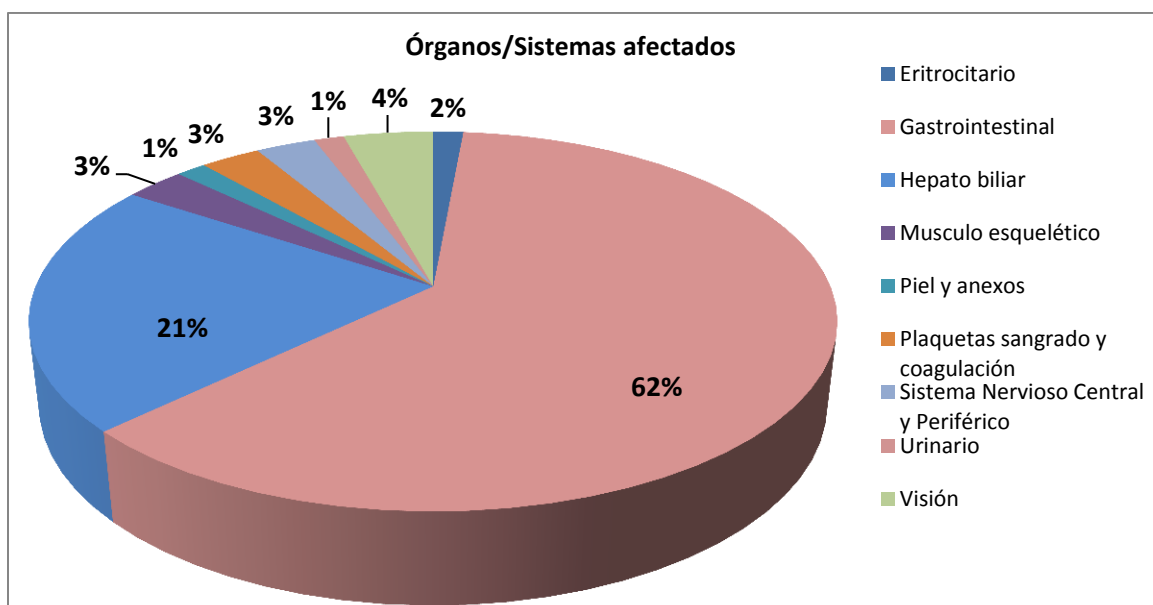
Gráfica 13. Causalidad de las RAM.



3.6 Órganos y/o Sistemas afectados por las Reacciones Adversas a los Medicamentos antituberculosos

Los sistemas hepato- biliar y gastrointestinal fueron los más afectados dentro de la población pediátrica del INP con un 21.43% y 61.43% respectivamente. (Gráfica 14)

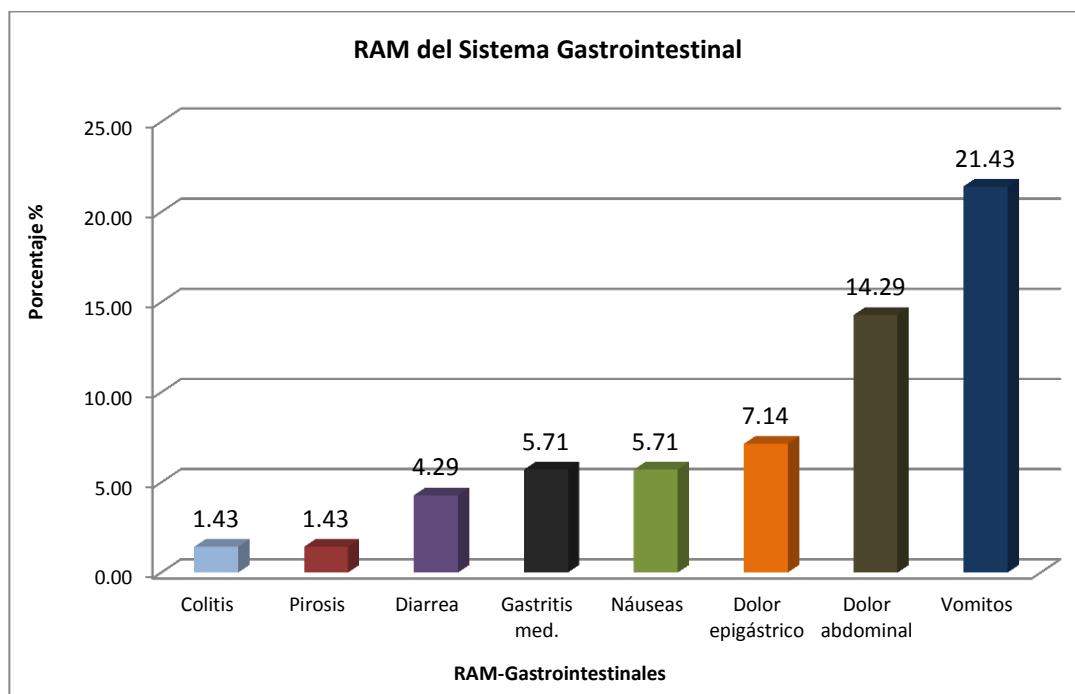
Gráfica 14. Sistema afectado por las RAM





Se presentaron 43 RAM que afectaron el sistema gastrointestinal, de estas 15 (21.43%) correspondieron a vómitos y 10 (14.29%) a dolor abdominal, siendo éstas las más frecuentes. Es común que estas reacciones se den dentro de los primeros meses de tratamiento, la mayoría son leves y en algunos casos se hace necesaria la administración de medicamentos que ayuden a aminorar los síntomas presentados, en muy pocas ocasiones es necesario suspender el tratamiento debido a este tipo de RAM.³⁵ (Gráfica 15)

Gráfica 15. RAM del Sistema Gastrointestinal.



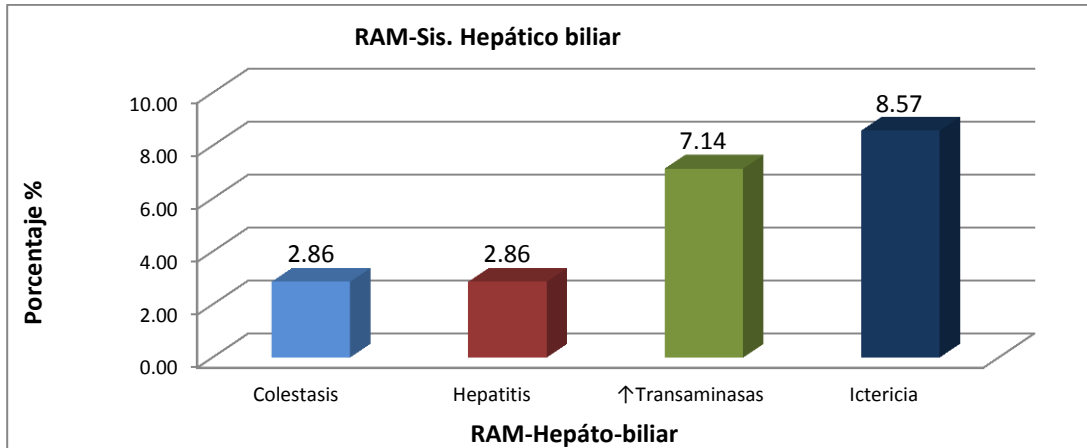
En este estudio el sistema hepato-biliar se vio afectado por 15 reacciones adversas, las RAM a considerar por su gravedad son la colestasis 2 (2.86) y hepatitis 2 (2.86%), mientras que la elevación de las transaminasas e ictericia fueron las más frecuentes, lo observado en este estudio coincide con lo reportado en estudios previos. Por ejemplo Reto y cols. en 2005 reportaron 5 casos (1.8%) de hepatotoxicidad por medicamentos anti-Tb entre 275 pacientes hospitalizados con Tb en el servicio de pediatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue.^{31, 39}

Dentro de los efectos adversos más frecuentes y de mayor gravedad está la hepatotoxicidad, que causa una importante morbilidad y mortalidad, disminuye la efectividad del tratamiento; y la elevación de transaminasas asintomáticas son comunes durante el tratamiento. Muchos factores de riesgo descritos y están asociados con la hepatotoxicidad, la variación en la



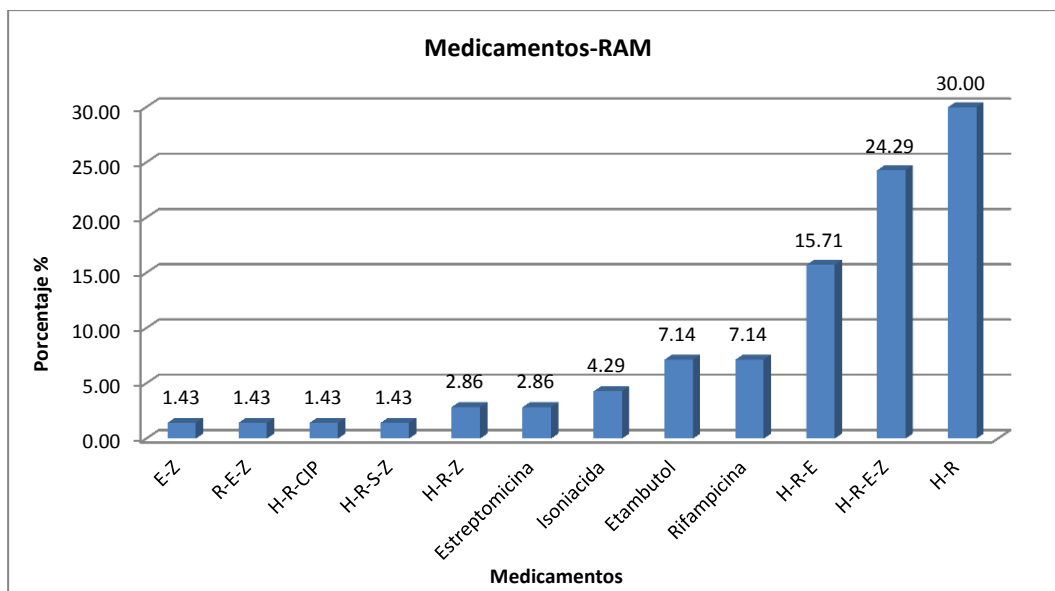
prevalencia de estos factores está dada por las condiciones de cada región en el mundo. Entre los factores demográficos más aceptados están: edad avanzada (<60 años), sexo femenino, bajo índice de masa corporal, VIH, enfermedad hepática preexistente. Dentro de los factores de riesgo genéticos existe una considerable variabilidad de polimorfismos en las enzimas que metabolizan los medicamentos, esto puede causar diferencias en la respuesta al tratamiento o la toxicidad del fármaco.³⁹ (Gráfica 16)

Gráfica 16. RAM del Sistema Hepato biliar



3.7 Medicamentos relacionados con las Reacciones Adversas a los Medicamentos antituberculosos

Gráfica 17. Medicamentos relacionados con las RAM.





3.7.1 Reacciones Adversas a Isoniacida

Hay dos reacciones adversas principales a la H, neurológicas y hepáticas. Ambas se presentaron en los pacientes estudiados con una incidencia baja, la neuropatía con 2 (2.86%) RAM y la elevación de las transaminasas con 1 (1.43%) RAM. Los resultados encontrados asemejan a los observados en otros estudios, a diferencia de la hepatitis que no se atribuyó a la Isoniacida como único medicamento si no en conjunto con los otros antituberculosos. En estudios anteriores se ha encontrado que la hepatitis es la reacción adversa más grave, hay reportes de casos en los cuales ocasionalmente la H induce hepatitis y falla hepática en niños que reciben dosis menores a 10 mg/kg. La elevación de transaminasas subclínica, asintomática transitoria se observa en los primeros meses de quimioprofilaxis en 5-10% de los niños que reciben H, las tasas mas altas se reportan en adolescentes. La suspensión de la terapia por hepatotoxicidad sintomática en niños es poco común. Es necesario tomar en cuenta que estos informes corresponden a zonas de baja incidencia de Tb y alto desarrollo económico. La baja incidencia se debe a que los niños que reciben H son menos susceptibles para el desarrollo de la deficiencia de piridoxina o neuritis periférica que los adultos.³⁵ (Tabla 9)

Tabla 9. Reacciones Adversas a la Isoniacida.

Isoniacida						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Neuropatía	2	2.86	Leve	1	Posible	1
			Moderada	1	Probable	1
Elevación transaminasas	1	1.43	Leve	1	Probable	1
Total	3	4.29		3		3
Total RAM	70					

3.7.2 Reacciones Adversas a Rifampicina

Los efectos adversos más graves son inmunológicos y hepatotóxicos. Las reacciones alérgicas incluyen fiebre, erupción cutánea, síndrome gripal, eosinofilia y menos común anemia hemolítica, hemoglobinuria y daño renal con insuficiencia renal aguda. Del sistema inmunológico solo se presentó la púrpura trombocitopénica con 1 (1.43%) RAM, el resto correspondieron al sistema gastrointestinal, gastritis medicamentosa con 3 (4.29%) reacciones adversas y colitis con 1 (1.43%) RAM. No se observó ninguna hepatotoxicidad atribuible únicamente a la R, ya que se utilizó con otros medicamentos para el tratamiento de



la Tuberculosis. En la actualidad existen datos limitados sobre las tasas de hepatotoxicidad en niños que utilizan R como parte de un esquema de monoterapia.³⁵ (Tabla 10)

Tabla 10. Reacciones Adversas a la Rifampicina.

Rifampicina						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Gastritis Medicamentosa	3	4.29	Moderada	3	Posible	1
					Probable	2
Colitis	1	1.43	Moderada	1	Posible	1
Purpura Trombocitopenica	1	1.43	Moderada	1	Posible	1
Total	5	7.14		5		5
Total RAM	70					

3.7.3 Reacciones Adversas a la Pirazinamida

La Pirazinamida es más comúnmente utilizada en combinación con otros agentes en los dos primeros meses de tratamiento para la Tb activa. La mayoría de los eventos adversos asociados con Z son hepatotoxicidad, intolerancia gastrointestinal, poliartalgias no gotosa y la artritis gotosa. Sin embargo, estos reflejan los resultados de estudios en los adultos, hay pocos datos sobre la tolerancia y efectos adversos de la Z en niños. En este caso no se reportó ninguna RAM con relación a la Z ya que no se administró como parte de un esquema de monoterapia, se combinó con otros agentes antituberculostáticos.

3.7.4 Reacciones Adversas al Etambutol

El efecto tóxico más grave del E es la neuritis retrobulbar, que es reversible si se detecta a tiempo. Los signos de toxicidad son: pérdida de agudeza visual, visión del color o la reducción del campo visual. La detección de estos síntomas puede retrasarse y dificultar su diagnóstico en niños pequeños. La toxicidad ocular está relacionada con la dosis y la duración de la terapia. Aquí se encontró 2 (2.86%) RAM con neuritis óptica y 1 (1.43%) RAM con nistagmo vertical, este porcentaje fue superior al reportado por Graham y cols. en 1998, en donde sólo dos de 3 811 niños (0,05%) que recibieron dosis de E de 15-30 mg/kg, se suspendió su administración debido a la posible toxicidad ocular.⁴⁰ (Tabla 11)



Tabla 11. Reacciones adversas al Etambutol.

Etambutol						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Neuritis óptica	2	2.86	Moderada	2	Posible	2
Artralgia	1	1.43	Leve	1	Posible	1
Dolor abdominal	1	1.43	Moderada	1	Probable	1
Nistagmo vertical	1	1.43	Moderada	1	Probable	1
Total	5	7.14		5		5
Total RAM	70					

3.7.5 Reacciones Adversas a Estreptomicina

Los posibles efectos tóxicos de la S son dosis dependientes e inherentes a los aminoglucósidos. En general, la toxicidad otovestibular, la cual puede resultar en sordera permanente y nefrotoxicidad que raramente se ha reportado en niños. Si no se suspende la administración de S a los primeros síntomas de toxicidad el daño puede ser permanente.³⁴ Se observó en este estudio 1 (1.43%) RAM por nefrotoxicidad de severidad moderada y causalidad posible. No se reportó toxicidad otovestibular dentro del periodo de estudio, sin embargo, cabe aclarar que no se realizaron audiometrías a los pacientes. (Tabla 12)

Tabla 12. Reacciones Adversas a Estreptomicina.

Estreptomicina						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Calambres	1	1.43	Leve	1	Posible	1
Nefrotoxicidad	1	1.43	Moderado	1	Posible	1
Total	2	2.86		2		2
Total RAM	70					

Existen datos limitados sobre las tasas de toxicidad de los medicamentos antifímico individualmente, a excepción de la isoniacida, que ha sido ampliamente utilizada como monoterapia profiláctica de tuberculosis latente. Esto puede complicar la atribución de la reacción a un medicamento específico. Solo relaciones temporales pueden proporcionar evidencia de que un fármaco determinado es responsable de los efectos adversos, por ejemplo, cuando los síntomas aparecen con el inicio de un nuevo medicamento, se resuelven con el retiro de uno de los fármacos y/o reaparecer con la reexposición del mismo. A continuación se mencionan las terapias combinadas de medicamentos antituberculosos que se presentaron con mayor frecuencia.³⁹



3.7.6 Reacciones Adversas a la Isoniacida y Rifampicina

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron ictericia con 4 (5.71%) RAM, dolor abdominal y náuseas con 3 (4.29%) reacciones adversas; este porcentaje fue superior a lo reportado en 1998 por Ormerod y col. de 650 pacientes que recibieron H (10 mg/kg) y R (10 mg/kg) durante 3 a 4 meses, un 1.2% presentaron un aumento transitorio de las enzimas hepáticas, un 0.7% experimento náuseas/dolor epigástrico, 1.3% rash y el 0.7% fotosensibilidad y a lo reportado por Padmini y cols. en 1993 que encontraron que en 83 niños que usaron una variedad de regímenes terapéuticos, incluyendo H de 15 mg/kg y R de 10 a 15 mg/kg, reportaron que los efectos adversos fueron leves y poco frecuentes, entre ellos 4 (4.82%) presentaron elevación de transaminasas, 1 (1.20%) vómito y rash.^{41, 42}

La reacción adversa que destacó por su gravedad y causalidad fue hepatitis medicamentosa con 2 (2.86%) RAM, una de ellas de severidad moderada y de causalidad definitiva y la otra fue grave y de carácter probable, en la literatura se reportan índices semejantes, por ejemplo O'Brien y cols. en 1983 al realizar una revisión retrospectiva de las tasas de hepatotoxicidad en niños en los EE.UU., informó que 14 (3,3%) de 430 niños que reciben H y R como tratamiento de la Tb presentaron reacción hepatotóxica.⁴³

Este esquema de H y R se administra generalmente en la fase de sostenimiento, debe destacarse que la importancia de continuar con el monitoreo durante esta fase. (Tabla 13)



Tabla 13. Reacciones adversas a la combinación de Isoniacida y Rifampicina

Isoniacida y Rifampicina						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Diarrea	2	2.86	Leve	2	Posible	1
					Dudosa	1
Dolor abdominal	3	4.29	Leve	1	Probable	3
			Moderada	2		
Dolor epigástrico	2	2.86	Leve	1	Posible	1
			Moderada	1	Probable	1
Elevación Transaminasas	2	2.86	Leve	2	Posible	2
Hepatitis medicamentosa	2	2.86	Moderada	1	Definitiva	1
			Grave	1	Probable	1
Ictericia	4	5.71	Leve	2	Definitiva	1
					Posible	1
			Moderada	2	Dudosa	1
Nauseas	3	4.29	Leve	3	Probable	1
					Posible	2
Vómito	2	2.86	Leve	2	Posible	2
Pancitopenia	1	1.43	Moderada	1	Posible	1
Total	21	30.00		21		21
Total RAM	70					

3.7.7 Reacciones Adversas a Isoniacida, Rifampicina y Etambutol.

Con esta terapia combinada la reacción adversa de mayor frecuencia fue el dolor abdominal que se presentó en 6 de 70 RAM con el 8.57% (Tabla 14)

Tabla 14. Reacciones Adversas a la combinación de Isoniacida, Rifampicina y Etambutol.

Isoniacida, Rifampicina y Etambutol						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Dolor abdominal	6	8.57	Leve	3	Posible	1
					Probable	1
					Dudosa	1
			Moderada	3	Probable	1
					Posible	1
					Dudosa	1
Dolor epigástrico	3	4.29	Leve	2	Posible	1
			Moderada	1	Posible	1
Vómito	2	2.86	Leve	1	Posible	1
			Moderada	1	Definitiva	1
Total	11	15.71		11		11
Total RAM	70					



3.7.8 Reacciones Adversas a Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida.

En la fase intensiva se utiliza generalmente la terapia combinada de 4 fármacos H, R, Z y E. Esta combinación mostró una alta frecuencia en la presencia de náuseas con 9 (12.86%) de 70 reacciones adversas. (Tabla 15)

Tabla 15. Reacciones Adversas a la combinación de Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida.

Isoniacida,Rifampicina,Etambutol y Pirazinamida						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Colestasis	2	2.86	Leve	1	Posible	1
			Moderado	1	Probable	1
Elevación transaminasas	2	2.86	Leve	2	Posible	2
Gastritis medicamentosa	1	1.43	Moderado	1	Posible	1
Ictericia	1	1.43	Leve	1	Probable	1
Pirosis	1	1.43	Moderado	1	Probable	1
Rash	1	1.43	Leve	1	Posible	1
Náuseas	9	12.86	Leve	6	Definitiva	1
					Probable	1
			Moderado	3	Definitiva	1
					Probable	2
Total	17	24.29	Severidad	17	Causalidad	17
Total RAM	70					

3.7.9 Reacciones Adversas a Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida.

Esta combinación presentó 2 RAM, una de vómito y otra de ictericia. Lo observado en este estudio señala semejanzas con estudios anteriores, Tsakalidis y cols. (1992) realizaron un estudio en Grecia con 36 niños tratados con R (10-12 mg/kg), la H (10-12 mg/kg) y Z (30-35 mg/kg) de los cuales no hubo problemas serios con los medicamentos, se presentó hiperuricemia y elevación de transaminasas transitorias y temporales, ninguna de estas dio lugar a la suspensión del tratamiento. También Al-Dossary y cols. (2002) informaron la experiencia de 175 niños en E.U.A con tratamiento basado en H (20-40 mg/kg), R (10-20 mg/kg) y Z (50-70 mg/kg) administrados dos veces por semana, de estos solo dos (1%) efectos adversos fueron graves e hicieron necesaria la suspensión del tratamiento de 1-2 meses, estas RAM se desarrollaron durante el primer mes de tratamiento.^{44, 45} (Tabla 16).



Tabla 16. Reacciones adversas a Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida.

Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida						
RAM	N° RAM	Porcentaje	Severidad	N° RAM	Causalidad	N° RAM
Ictericia	1	1.43	Leve	1	Probable	1
Vómito	1	1.43	Moderado	1	Probable	1
Total	2	2.86		2		2
Total RAM	70					



CONCLUSIONES



4. CONCLUSIONES

A través de este estudio podemos concluir que en los pacientes pediátricos diagnosticados con Tb activa en el periodo comprendido entre enero de 2002 a diciembre de 2010 el 31.34% presentó al menos una reacción adversa a los medicamentos antituberculosos, en promedio 1.67 RAM por paciente. Este porcentaje fue superior a lo reportado en otros estudios, se debe considerar que la información sobre el comportamiento de las RAM a anti-Tb en pacientes pediátricos es aún limitada sobre todo en algunas regiones como México donde la práctica de la Farmacovigilancia aún no está arraigada.

Se evaluaron los factores epidemiológicos de los pacientes que presentaron reacciones adversas y los más frecuentes fueron, género: masculino, grupo etario: niños, edad promedio de 6.9 años, tipo de consulta: hospitalización, tipo de terapia: politerapia, enfermedades concomitantes y estado nutricional: sin desnutrición reportada.

En cuanto al tratamiento antituberculoso, las formas clínicas más graves, la fase intensiva y la combinación de H y R fueron las que causaron más reacciones adversas; en la literatura algunos de estos parámetros están reportados como factores de riesgo para presentar una RAM por ello el seguimiento sobre la seguridad terapéutica de estos grupos debe llevarse con mayor atención, para prevenir o minimizar las reacciones adversas que puedan presentarse ya que esto se vera reflejado en la calidad de vida del paciente y el uso racional de medicamentos.

Los medicamentos anti-Tb dieron lugar a diversas reacciones adversas, de éstas las más frecuentes fueron: vómito, dolor abdominal, ictericia y elevación asintomática de transaminasas, todas ellas predominantemente leves y moderadas, en la mayoría de los casos no se requirió la suspensión del tratamiento o esta fue temporal, en general la terapia anti-Tb fue bien tolerada, a pesar de ello se presentaron reacciones adversas graves como la hepatotoxicidad que puede ser fatal y poner en riesgo la vida del paciente si no se reconoce a tiempo y no se interrumpe el tratamiento. Por lo que es de vital importancia que sean detectadas oportuna y adecuadamente ya que influirá en la morbimortalidad de la reacción adversa, la eficacia y apego a la farmacoterapia.



A través de este estudio se muestra la importancia de Farmacovigilancia en hospitales mexicanos, ya que estos nos permitirían estimar la incidencia y frecuencia de reacciones adversas de los medicamentos en pacientes mexicanos, prevenir o minimizar, estos efectos para procurar la mayor seguridad posible en cuanto al uso de los medicamentos antituberculosos.

Se ha demostrado que la monitorización de RAM, disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, la mejora el cuidado individual del paciente. Además mediante la detección y notificación de RAM conocidas, raras e inusuales, se aumenta el conocimiento de cada fármaco en esta población, mejorando por tanto la decisión en el tratamiento de futuros pacientes. Asimismo la Farmacovigilancia a nivel hospitalario, apoya el uso racional de los medicamentos, que es una de las estrategias prioritarias de la OMS.



ANEXOS



Anexo 1. Formato de recolección de datos de pacientes con Tb del INP.



FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL INP

No. Registro

INVESTIGADOR: _____ FECHA (dd/mm/aa): _____
 EXPEDIENTE No.: _____

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Nombre del paciente: _____
 Género: F M
 Edad al Ingresar: _____ años _____ meses
 Fecha de Ingreso al INP (dd/mm/aa): _____
 Fecha de Nacimiento (dd/mm/aaa): _____
 Consulta Externa Urgencias
 Procedencia: _____ Nivel socioeconómico: _____
 Desnutrición Si No ND Hacinaamiento Si No ND

HALLAZGOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO

Tipo de Tb _____ Edad al presentar Tb _____ años _____ meses
 Pruebas de laboratorio confirmativas para el diagnóstico
 PCR Estudios de gabinete ¿Cuál? _____
 Baciloscopia Cultivo Histopatología
 Epidemiológico PPD Otros Si No
 Medición de enzimas hepáticas _____
 Comentarios _____

DATOS DE TRATAMIENTO

Medicamento 1° Línea

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Indicación	Fechas de Terapia (dd/mm/aa)	
				Inicio	Termino

Medicamentos 2° Línea:

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Indicación	Fechas de Terapia (dd/mm/aa)	
				Inicio	Termino

MFR Si No ND EFR Si No ND

Comentarios _____

Abreviaturas Tb:Tuberculosis PPD:Purified Protein Derivative EFR:Extremadamente-farmacoresistente
 PCR:Reaccion en Cadena de la Polimerasa MFR:Multi-farmacoresistente ND= No disponible
 RAM Reacción Adversa a los Medicamentos



FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL INP
REVERSO

Presenta sospecha de RAM Si (Pasar a la pág.3) No

Enfermedades concomitantes Si No

Terapia concomitante Si No

	Descripción	Fechas de Terapia (dd/mm/aa)	
		Inicio	Termino
Enfermedades concomitantes	1.-		
	2.-		
	3.-		
	4.-		
	5.-		
	6.-		
	7.-		
	8.-		
	9.-		

DATOS DE TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Indicación	Fechas de Terapia (dd/mm/aa)	
				Inicio	Termino

DATOS FINALES DEL TRATAMIENTO
 Respuesta favorable al Tratamiento anti-Tb Si No NS Asistió a sus citas Si No NS
 Fecha del ultimo dato clinico relacionado a Tb (dd/mm/aa)

Comentarios _____

Realizó. _____
 Validó _____



DATOS DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS EN EL INP.

No. Registro

INVESTIGADOR:	FECHA (dd/mm/aa):			
EXPEDIENTE No.:				
DATOS GENERALES DEL PACIENTE				
Nombre del paciente:				
Género: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>				

RAM 1 Fecha de inicio (dd/mm/aa)						
Descripción sospecha de reacción adversa (Incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)						
Información sobre la Reacción Adversa a Medicamentos						
Consecuencias del evento*		Medidas tomadas**			Severidad***	Causalidad****
		A) No Si No se sabe	D) No Si No se sabe			
		B) No Si No se sabe	E) No Si No se sabe			
		C) No Si No se sabe	F) No Si No se sabe			
Información sobre el medicamento sospechoso						
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Frecuencia	Fecha de administración		
				Inicio	Termino	

RAM 2 Fecha de inicio (dd/mm/aa)						
Descripción sospecha de reacción adversa (Incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)						
Información sobre la Reacción Adversa a Medicamentos						
Consecuencias del evento*		Medidas tomadas**			Severidad***	Causalidad****
		A) No Si No se sabe	D) No Si No se sabe			
		B) No Si No se sabe	E) No Si No se sabe			
		C) No Si No se sabe	F) No Si No se sabe			
Información sobre el medicamento sospechoso						
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Frecuencia	Fecha de administración		
				Inicio	Termino	

RAM 3 Fecha de inicio (dd/mm/aa)						
Descripción sospecha de reacción adversa (Incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)						
Información sobre la Reacción Adversa a Medicamentos						
Consecuencias del evento*		Medidas tomadas**			Severidad***	Causalidad****
		A) No Si No se sabe	D) No Si No se sabe			
		B) No Si No se sabe	E) No Si No se sabe			
		C) No Si No se sabe	F) No Si No se sabe			
Información sobre el medicamento sospechoso						
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Frecuencia	Fecha de administración		
				Inicio	Termino	



DATOS DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS EN EL INP.

REVERSO

RAM 4 Fecha de inicio (dd/mm/aa)

Descripción sospecha de reacción adversa (Incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)

Información sobre la Reacción Adversa a Medicamentos										
Consecuencias del evento*			Medidas tomadas**				Severidad***		Causalidad****	
	A)	No	Si	No se sabe	D)	No	Si	No se sabe		
	B)	No	Si	No se sabe	E)	No	Si	No se sabe		
	C)	No	Si	No se sabe	F)	No	Si	No se sabe		

Información sobre el medicamento sospechoso					
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Frecuencia	Fecha de administración	
				Inicio	Termino

*Consecuencias del evento			
1) Recuperado sin secuela	3) No recuperado	5) Muerte-el farmaco pudo haber contribuido	7) No se sabe
2) Recuperado con secuela	4) Muerte-debido a la Reaccion adversa	6) Muerte-no relacionada al medicamento	
**Medidas tomadas.			
A) ¿Se retiro el medicamento sospechoso?		D) ¿Se cambio la Formacoterapia?	
B) ¿Desaparecio la reacción al suspender el medicamento?		E) ¿Reaparecio la reacción al readministrar el medicamento?	
C) ¿Se disminuyó la dosis?		F) Si no se retiró el medicamento ¿Persistio la reacción?	
***Severidad			
1) Leve	2) Moderada	3) Grave	4) Letal
****Causalidad (Utilizando el Algoritmo de Naranjo. Al reverso)			
A) Definida	B) Probable	C) Posible	D) Dudosa

Información clínica (Alergias, embarazo, cirugías)

Algoritmo de Naranjo							
	Si	No	No se sabe	RAM 1	RAM 2	RAM 3	RAM 4
1.-¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0				
2.-El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0				
3.-La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0				
4.-¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0				
5.-¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0				
6.-¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0				
7.-¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0				
8.-¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0				
9.-¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0				
Puntaje total.							

La RAM es: Definida: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; Dudosa: 0.

Realizó: _____
Validó: _____



Anexo 2. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM.

Pregunta	Sí	No	No se sabe	Puntos.
1. ¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0	
2. El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0	
7. ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0	
8. ¿Había sufrido el paciente una reacción similar con el mismo fármaco o con fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0	
9. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0	
Puntuación total				

Definida: > 9 Probable: 5-8; Posible: 1-4; Dudosa: 0 o inferior.

Naranjo y cols. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981. 30; 239-45



Anexo 3. Base de datos de pacientes con tuberculosis del INP

# Variable	Nombre de la variable	Descripción de variable	Categoría.
1	Num_reg	No. Registro	Dato numérico de tres dígitos "###"
2	Fech_reg	Fecha de registro.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
3	Nom_inv	Nombre del investigador.	"1=Verónica Portillo Licona" "2=Otros"
4	Num_exp	Número de expediente.	Dato numérico de seis dígitos "#####"
Datos Generales del paciente			
5	Nom_pac	Nombre del paciente.	Texto iniciando por "Apellido Paterno Materno Nombre(s)"
6	Género	Género del paciente.	"1=Femenino" "2=Masculino"
7	Fe_ingre	Fecha de ingreso al INP.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
8	Ed_ingre	Edad del paciente al ingresar al INP.	Dato numérico expresado como fracción: "aa/mm"
9	Fec_nac	Fecha de nacimiento.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
10	Proced	Procedencia del paciente.	"1=Distrito Federal" "2=Edo. México" "3=Morelos" "4=Guerrero" "5=Hidalgo" "6=Veracruz" "7=Otros"
11	Dsnt_ion	Desnutrición.	"1=Si" "2 =No" "3= ND No disponible"
12	Tipo_con	Tipo de consulta.	"1=Consulta externa" "2=Hospitalización"
13	Niv_seco	Nivel socioeconómico.	"1=1X" "2=1N" "3=2N" "4=Otros"
14	Hacin	Hacinamiento.	"1=Si" "2=No" "3= ND, No disponible"
Hallazgos clínicos de diagnóstico			
15	Tipo_Tb	Tipo de Tuberculosis.	"1=Ganglionar" "2=Menígea" "3=Ósea" "4=Peritoneal" "5=Renal" "6=Pulmonar" "7=Miliar" "8=Otras"
16	Edad_Tb	Edad al presentar Tuberculosis.	Dato numérico expresado con fracción: "aa/mm"



Pruebas de laboratorio confirmativas para el diagnóstico			
17	PCR	Realización de PCR.	"1=Positivo" "2=Negativo" "3= No disponible"
19	Bacilos	Realización de baciloscopía.	"1=Positivo" "2=Negativo" "3= No disponible"
20	Cultivo	Realización de cultivo.	"1=Positivo" "2=Negativo" "3= No disponible"
21	His_pat	Realización de histopatología.	"1=Positivo" "2=Negativo" "3= No disponible"
22	Epi_gia	Epidemiología.	"1=Positivo" "2=Negativo" "3= No disponible"
23	PPD	Resultado de la aplicación de PPD.	"1=Positivo" "2=Negativo" "3= No disponible"
24	Est_TAC	Estudio de gabinete: Tomografía Axial Computarizada.	"1=Si" "2=No" "3= ND, No disponible"
25	TAC_sug	Estudio de gabinete TAC sugestivo de Tuberculosis.	"1=Si" "2=No"
26	Est_Rad	Estudio de gabinete: Radiografía.	"1=Si" "2=No" "3= ND, No disponible"
27	Rad_Sug	Estudio de gabinete Radiografía sugestivo de Tuberculosis.	"1=Si" "2=No"
28	Est_Ultra	Estudio de gabinete: Ultrasonido	"1=Si" "2=No" "3= ND, No disponible"
29	Ultra_sug	Estudio de gabinete Ultrasonido sugestivo de Tuberculosis.	"1=Si" "2=No"
30	Otro_est	Otros estudios para el diagnóstico.	"1=Si" "2=No"
31	PH_AST	Perfil hepático: Medición de la enzima hepática Aspartato Aminotransferasa.	Dato numérico expresado en U/L.
32	PH_ALT	Perfil hepático: Medición de la enzima hepática Alanino Aminotrasnferasa	Dato numérico expresado en U/L.
33	PH_GGT	Perfil hepático: Medición de la enzima hepática Gamma-glutamyl transpeptidasa.	Dato numérico expresado en U/L.
34	Coment_1	Comentario	"Texto"



Datos de tratamiento (Medicamento 1^{ra} Línea)			
35	M_anti_1	Nombre del medicamento anti-Tb 1 ^{ra} Línea.	"Texto"
36	Dosis_1	Dosis del anti-Tb 1 ^{ra} Línea.	Dato numérico expresado en: "#mg/kg/d"
37	V_adm_1	Vía de administración del anti-Tb 1 ^{ra} Línea.	1 = V.O 2 = I.V 3 = I.M 4= Otras
38	Indi_1	Indicación del anti-Tb 1 ^{ra} Línea.	Dato numérico expresado en: "#mg c/#h"
39	Fec_ini1	Fecha de inicio del tratamiento anti-Tb 1 ^{ra} Línea.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
40	Fec_ter1	Fecha de término de tratamiento anti-Tb 1 ^{ra} Línea.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
Datos de tratamiento (Medicamento 2^{da} Línea)			
41	M_anti_2	Nombre del medicamento anti-Tb 2 ^{da} Línea.	"Texto"
42	Dosis_2	Dosis del anti-Tb 2 ^{da} Línea.	Dato numérico expresado en: "#mg/kg/d"
43	V_adm_2	Vía de administración del anti-Tb 2 ^{da} Línea.	1 = V.O 2 = I.V 3 = I.M 4= Otras
44	Indi_2	Indicación del anti-Tb 2 ^{da} Línea.	Dato numérico expresado en: "#mg c/#h"
45	Fec_ini2	Fecha de inicio del tratamiento anti-Tb 2 ^{da} Línea.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
46	Fec_ter2	Fecha de término de tratamiento anti-Tb 2 ^{da} Línea.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
47	MFR	Multifarmacoresistencia a anti-Tb.	"1=Si" "2=No" "3=No se sabe"
48	EFR	Extremada farmacoresistencia a antifímico.	"1=Si" "2=No" "3=No se sabe"
49	Coment_2	Comentarios.	"Texto"
Hoja 2			
50	Sos_RAM	Sospecha de RAM.	"1=Si" "2=No"
51	Enf_conc	Enfermedades concomitantes.	"1=Si" "2=No"
52	Ter_conc	Terapia concomitante.	"1=Si" "2=No"
53	D_enfconc	Descripción de las enfermedades concomitantes.	"Texto"
54	Fec_ITer	Fecha de inicio de terapia.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
55	Fec_TTer	Fecha de término de terapia.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"



Datos de tratamiento concomitante			
56	Med_conc	Medicamento concomitante.	"Texto"
57	Dos_Mcon	Dosis medicamento concomitante.	Dato numérico expresado en: "#mg/kg/d"
58	Via_Mcon	Vía de administración.	1 = V.O 2 = I.V 3 = I.M 4= Otra
59	Ind_Mcon	Indicación de medicamentos concomitantes.	"Texto"
60	FecIMcon	Fecha de inicio de medicamento concomitante.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
61	FecTMcon	Fecha de término de medicamento concomitante.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
Datos finales del tratamiento			
62	Res_favo	Respuesta favorable al tratamiento antituberculoso.	"1=Si" "2=No" "3=ND No disponible"
63	Asi_cita	Asistió frecuentemente a sus citas.	"1=Si" "2=No" "3=ND No disponible"
64	Fec_ult	Fecha del último dato clínico relacionado a tuberculosis.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
65	Coment_3	Comentarios.	"Texto"
Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos			
66	Num_reg	No. Registro.	Dato número con tres dígitos "###"
67	Fech_reg	Fecha de registro.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
68	Nom_inv	Nombre del investigador.	"1=Verónica Portillo Licona" "2=Otros"
69	Num_exp	Número de expediente.	Dato número con seis dígitos "#####"
70	Nom_pac	Nombre del paciente.	Texto iniciando por "Apellido Paterno Materno Nombre(s)"
71	Género	Género del paciente.	"1=Femenino" "2=Masculino"
72	Num_RAM	Numero de sospechas de RAM reportadas.	Datos numérico con dos dígitos "##"
73	Fec_RAM	Fecha de inicio de la sospecha RAM.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
74	Des_RAM	Descripción de la sospecha RAM.	"Texto"
75	Cons_RAM	Consecuencias de la sospecha RAM.	"1=Recuperado sin secuelas" "2=Recuperado con secuelas" "3=No recuperado" "4=Muerte debida a la RAM" "5=Muerte-el medicamento pudo haber contribuido" "6=Muerte-no relacionada al medicamento" "7=No se sabe"
76	Seve_dad	Severidad de la sospecha de RAM.	"1=Leve"



			"2=Moderada" "3=Grave" "4=Letal"
77	Cau_dad	Causalidad de la sospecha de RAM.	"1=Definida" "2=Probable" "3=Posible" "4=Dudosa"
78	Med_sos	Medicamento sospechoso de la RAM.	"Texto"
79	Dosi_sos	Dosis del medicamento sospechoso de la RAM.	Dato numérico expresado en: "#mg/kg/d"
80	V_adSos	Vía de administración del medicamento sospechoso.	1 = V.O 2 = I.V 3 = I.M 4= Otras
81	In_Sos	Indicación del medicamento sospechoso.	Dato numérico expresado en: "#mg c/#h"
82	F_iniSos	Fecha de inicio del medicamento sospechoso.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"
83	F_terSos	Fecha de término del medicamento sospechoso.	Dato numérico expresado con formato de fecha: "dd/mm/aa"



Glosario de conceptos y términos.

Alerta o señal. Información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta.

Algoritmo. Proceso sistematizado de decisión que consiste en una secuencia ordenada de pasos, cada uno de los cuales depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores.

Baciloscopía. Técnica de laboratorio para la búsqueda de micobacterias a través de la tinción de Ziehl-Neelsen que permite observar en diferentes muestras clínicas (esputo, lavado gástrico, bronquial, líquido cefalorraquídeo, biopsias, etc.) la presencia de bacilos resistentes a la decoloración con alcohol ácido (bacilos ácido-alcohol-resistentes, BAAR) la cual puede ser positiva o negativa.

Caso de Tuberculosis confirmado. Toda persona con cuadro clínico compatible de Tuberculosis que cumpla además cualquiera de los siguientes criterios:

- Respuesta favorable al tratamiento antituberculosis.
- Con antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero.
- Reactor positivo al PPD, con o sin antecedente de vacunación con BC.
- Resultado positivo en la Baciloscopía.
- Aislamiento de micobacterias por cultivo.
- Detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa (PCR), amplificación de RNA).
- Lesiones histopatológicas (biopsia, autopsia) compatibles con Tuberculosis.
- Estudios de gabinete:
 - a) **Tuberculosis Pulmonar:** radiografía de tórax PA y lateral con imagen de síndrome del lóbulo medio, ensanchamiento mediastinal o miliar.
 - b) **Tuberculosis Meníngea:** tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, con imagen de aracnoiditis, radiografía de cráneo con datos de hipertensión endocraneana acompañado de un examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo con resultados compatibles de Tuberculosis.
 - c) **Tuberculosis Renal:** urografía excretora con imagen compatible de ureteros rígido.
 - d) **Tuberculosis de columna vertebral:** radiografía de columna vertebral anteroposterior y lateral con destrucción de las vértebras dorsolumbares y rotoxifoesciosis (Mal de Pott).
 - e) **Tuberculosis intestinal:** ultrasonido o tomografía axial computarizada con imagen compatible con hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis e imágenes compatibles con tabicaciones.



Caso nuevo de Tuberculosis. Persona enferma de Tb que se identifica y notifica por primera vez.

Causalidad o imputabilidad. El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa permite determinar una categoría de causalidad.

Centro coordinador de farmacovigilancia. Centro de referencia nacional sobre farmacovigilancia, por lo general dependiente de la autoridad reguladora. Cuenta con reconocimiento en todo el país por su capacidad en materia clínica y científica indispensable para recoger, clasificar, analizar y difundir la información relacionada con la seguridad de los medicamentos.

Centro local de farmacovigilancia. Es la unidad funcional vinculada al sistema sanitario, responsable de llevar a cabo los programas oficiales de farmacovigilancia en un área determinada: programación, coordinación, recolección, evaluación, codificación, formación e información sobre reacciones adversas a los medicamentos.

Contacto epidemiológico. Persona que intra o extra domiciliariamente está en relación directa con un enfermo de Tuberculosis, sea o no bacilífero.

Desnutrición. Estado patológico sistémico y potencialmente reversible que se genera por el aporte insuficiente de nutrimentos o por una alteración de su utilización. Se manifiesta por un peso y talla por abajo del ideal para la edad.

Estudio descriptivo. Estudio diseñado únicamente con el fin de describir la distribución de ciertas variables, pero que no examina las asociaciones entre ellas. Generalmente es de diseño transversal.

Estudio observacional. Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohorte, de casos y controles o transversal.

Estudio transversal. Estrategia epidemiológica en la que se registran observaciones sobre numerosos factores en el mismo momento y luego se comparan entre sí. La presencia o ausencia de una enfermedad y de otras variables (o bien, si son cuantitativas, su nivel) se determina en cada sujeto.

Factor de riesgo. Característica congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida que se asocia a la aparición de una enfermedad.

Falta de eficacia (Fallo terapéutico, Inefectividad terapéutica). Fallo inesperado de un medicamento en producir el efecto previsto como lo determinó previamente una investigación científica.

Farmacoepidemiología. Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones; epidemiología del medicamento. Estudio del consumo y los efectos de los fármacos o medicamentos en la comunidad. Incluye estudios de utilización de medicamentos, ensayos clínicos y farmacovigilancia.



Farmacorresistencia. Es la evidencia microbiológica en un aislado del complejo M. tuberculosis de la falta de sensibilidad a uno o varios fármacos antituberculosis.

Farmacovigilancia. Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos

Farmacovigilancia intensiva. Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad.

Fracaso al tratamiento. En un paciente con Tuberculosis, es la persistencia de los signos y síntomas o de baciloscopías positivas.

Inefectividad terapéutica. Problema relacionado con medicamentos, que puede ocurrir en una variedad de situaciones relacionadas con el uso inapropiado, las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y los polimorfismos genéticos.

Intensidad o severidad de una reacción adversa. Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar de leve, moderada y severa, según afecto o no, y en que medida al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Se distingue del concepto de gravedad, que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente.

Multifarmacorresistencia. Resistencia simultánea a, por lo menos, isoniacida y rifampicina.

Notificación. La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a un centro de farmacovigilancia.

Paciente. Al beneficiario directo de la atención médica.

Paciente externo. No requiere cuidados hospitalarios pero si medicación que se suministra o prescribe en el hospital.

Paciente hospitalizado. La asistencia médica se realiza por un equipo de especialistas que atienden aquellas patologías que requieren estudios o tratamientos que no pueden realizarse en forma ambulatoria.

Problemas relacionados con medicamentos. Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

Reacción adversa a medicamentos (RAM). Según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica".



Reacción adversa inesperada. Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido reportada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo.

Recaída. Es la clasificación que se da al niño que presenta nuevamente de signos y síntomas, acompañada de hallazgos radiológicos y microbiológicos positivos, en pacientes que terminaron el tratamiento y curado (Tuberculosis posprimaria o de reinfección).

Retratamiento, al tratamiento que instituye el médico especialista a un enfermo de tuberculosis farmacorresistente, basado en el resultado del estudio de susceptibilidad antimicrobiana y avalado por el Comité Estatal correspondiente.

Sistema de notificación espontánea. Método de farmacovigilancia, basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones realizadas por un profesional sanitario, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, dependencia de medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos.

Respuesta Favorable al Tratamiento, al caso de tuberculosis que ha completado el esquema de tratamiento, han desaparecido los signos clínicos y no se realizó baciloscopías o cultivo al finalizar el tratamiento.

Tuberculosis. Enfermedad infecciosa, subaguda o crónica, causada por el bacterias del complejo Mycobacterium Tuberculosis (M. tuberculosis, M. bovis, M. canettii, M. microti y M. africanum), que se transmite del enfermo bacilífero al sujeto sano por inhalación de material infectante o se adquiere por ingestión de leche contaminada de bovinos enfermos.

WHO-ART (The WHO Adverse reaction terminology). Diccionario de terminología de reacciones adversas de medicamentos que contiene un sistema de codificación de los mismos.

Ziehl-Neelsen. Técnica de tinción para la observación de bacilos ácido alcohol resistentes.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: OMS; 2004.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. México, D.F. 14 de noviembre del 2004. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>. Acceso 21 de diciembre 2011.
3. Organización Mundial de la Salud. Safety Monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance. Ginebra: OMS; 2002.
4. Rodríguez Betancourt JL, García Vigil JL, Giral Barnés C, Hernández Santillán D, Jasso Gutierrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS 2004; 42 (4):327-329.
5. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. Boletín electrónico. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf. Acceso 28 de diciembre 2011.
6. Benítez Buendía, M. Antecedentes y hallazgos históricos que han permitido el desarrollo de la farmacovigilancia. En: Castro Pastrana, LI, Gómez Olivan, LM. Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. 1ª Ed .Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010. p 18.
7. Armijo J, González Ruiz, M. Estudios de seguridad de medicamentos: método para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García A, Gandía L, eds. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria, 2001: 163-91. Disponible en http://www.crf-ba.org.br/biblioteca/metodo_deteccao_de_ram.pdf. Acceso 13 de noviembre 2011.
8. Organización Panamericana de la Salud. Guía Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Americas. Grupo de trabajo en Farmacovigilancia de la Red PARF. Washington: OPS; 2010.
9. Hernández Solís, M, Juárez Olgún, H. Farmacovigilancia en pediatría. Acta Pediatr Mex 2010; 31(5):227-232.



10. Castro Pastrana, L. Conceptos básicos en farmacovigilancia. En: Castro Pastrana, LI, Gómez Olivan, LM. Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. 1ª Ed .Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010. p 40-41, 28-33.
11. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital. Guía para la Creación y Operación de un Servicio de Farmacovigilancia en el Hospital. En Serie de Guías para la Buena Práctica de la Farmacia Hospitalaria. AMFH A.C. México; 2011.
12. Benítez Buendía, M: Marco legal en farmacovigilancia. En: Castro Pastrana, LI, Gómez Olivan, LM. Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. 1ª Ed .Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010. p 63-65.
13. COFEPRIS. Flujo de información en el proceso de farmacovigilancia. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Flujograma.aspx>. Consultado 2 de enero 2011.
14. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones/ eventos adversos espontáneos. México: Asociación Mexicana de Farmacovigilancia 2010. Disponible en: <http://www.farmacovigilancia.org.mx/media/Guia de reporte de EA espontaneo.pdf>. Consultado el 25 octubre 2011.
15. Regulation EC No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal. Disponible en: http://www.wipo.int/wipolex/en/text.jsp?file_id=180312. Consultado 13 de Octubre 2011.
16. Napoleone, E.: Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). Ital J Pediatr 2010; 36(4):1-5.
17. Impicciatore, P, Choonara, I, Clarkson, A. Provasi, D, *et al.*: Incidence of adverse drug reactions in Paediatric in/outpatients: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol 2001; 52(1):77-83.
18. Gómez Olivan, LM, Téllez, LA. López, OM.: Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2005; 36: 41-8.
19. Arancibia, A. Cid, E. Domecq, C. Paulod, C. Pezzani, M. Pinilla, E. *et al.*: Fundamentos de farmacia clínica. Biblioteca digital Universidad de Chile: 1993 Disponible en:



- http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/aranciaa01/. Consultado 12 diciembre 2011.
20. Naranjo, CA. Busto, U. Sellers, EM. Sandor, P. Ruiz. I. Roberts, EA. Janecek, E, Domecq, C. Greenblatt, DJ.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug; 30(2):239-45.
21. Meyboom, R.H.B., Lindquist, M., Egberts, A.C.G.: An ABC of drug-related problems. *Drug Safety.* 2000, 22:415-423.
22. Secretaria de Salud. Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México. México: SSA; 2009. Disponible en: <http://www.cenavece.salud.gob.mx/programas/descargas/pdf/estatentbmx.pdf>. Consultado 1 noviembre 2011.
23. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Francia: OMS; 2011. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf. Consultado 30 diciembre 2011.
24. Jiménez Arrellanes, MA. Cornejo Garrido, J. León Díaz, R.L.: Las plantas medicinales mexicanas como fuente de compuestos antimicobacterianos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2010; 41(1):22-9.
25. Castellanos Joya, M.: Situación actual de la Tuberculosis en México...Avances y desafíos. En: XV Curso de Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis en el Niño y el Adulto. SSA; 2011. Disponible en: <http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/XV%20curso%20hgm%202011/lunes%202011/Situaci%C3%B3n%20y%20retos%20TB%20Curso%202011%20HGM.pdf>. Consultado 24 noviembre 2011.
26. Programa Nacional de Tuberculosis. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis, en niños, niñas y adolescentes. México; 2007.
27. Organización Mundial de la Salud. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. OMS; 2006.
28. Asociación Española de Pediatría. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(6):597-602
29. Organización Mundial de la Salud. .La tuberculosis farmacorresistente alcanza niveles desconocidos hasta ahora (Comunicado de prensa).OMS; 2010.Disponible en:



- http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/drug_resistant_tb_20100318/es/index.html. Consultado el 26 de octubre 2011.
30. Tostmann, A. Boeree, M. Aarnoutse, R. De Lange, W.: .Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*.2008; 23: 192-202.
 31. Reto Valiente, L. Castillo Vergara, J. Pichilingue Reto, P. Pichilingue Prieto, O.: Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría. *Rev. Gastroenterol*.2005; 25: 362-265.
 32. Marais, BJ. Ayles, H. Graham, SM. Godfrey Faussett, P.: Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Chest Clin N Am* 2009; 30:827–46.
 33. Micromedex Thompson Healthcare. USP-DI: Drug Information for the Healthcare Professional.©2000-2010. Micromedex. Disponible en : <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Consultado 25 enero 2012.
 34. Parthasarathy, R.v. Sarma, GR. Janardhanam, B.: Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle*. 1986; 67: 99–108.
 35. Frydenberg, A. Graham, S.: Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: review. *Tropical Medicine and International Health*.2009; 14 (11):1329-1337.
 36. Forget, EJ. Menzies, D.: Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Mar; 5(2):231-49.
 37. Kabra, SK. Lodha, R. Seth, V.: Category based treatment of tuberculosis in children. *Indian Pediatrics*.2004; 41: 927–937.
 38. López López, A. Hernández Coronado, P.: Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos en Hospitales de III nivel, Caja Nacional de Salud-Hospital Viedma Abril del 2002 a abril 2005. *Rev. Med. (Cochabamba)*, ago. 2007; 18(28):32-41.
 39. Tostmann, A. Boeree, M. Aarnoutse, R. De Lange, W. Van der Ven, A. Dekhuijzan, R.: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23:192-202.
 40. Graham, S. Daley, H. Banerjee, A. Salaniponi, F. Harries, A.: Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider. *Archives of Disease in Childhood*. 1998; 79: 274–278.
 41. Ormerod, L.: Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood*. 1998; 78: 169–171.



42. Padmini, R. Srinivasan, S. Nalini, P. Mahadevan, S.: Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1993; 39: 361–364.
43. O'Brien, R. Long, M. Cross, F. Lyle, M. Snider, D.: Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics*. 1983; 72:491–499.
44. Tsakalidis, D. Pratsidou, P. Hitoglou-Makedou, A. Tzouvelekis, G. Sofroniadis, I.: Intensive short course chemotherapy for treatment of Greek children with tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1992; 11:1036–1042.
45. Al-Dossary, F. Ong, L. Correa, A. Starke, J.: Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21: 91–97.