



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**APLICACIÓN DEL MÉTODO DÁDER PARA EL SEGUIMIENTO  
FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

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

**PRESENTA**

**BELÉN JUÁREZ TAPIA**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**AÑO 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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:**                   **Profesor: HELGI HELENE JUNG COOK**

**VOCAL:**                       **Profesor: ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA**

**SECRETARIO:**               **Profesor: CECILIA FRANCO RODRÍGUEZ**

**1er. SUPLENTE:** **Profesor: ALEJANDRO ZAMORANO CARRILLO**

**2º SUPLENTE:**               **Profesor: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**  
**TORRE DE INVESTIGACIÓN "JOAQUÍN CRAVIOTO"**  
**3º PISO, LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA**

**ASESOR DEL TEMA:**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

\_\_\_\_\_

M. EN F. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

\_\_\_\_\_

DR. JUAN LUIS CHÁVEZ PACHECO

**SUSTENTANTE:**

\_\_\_\_\_

**BELÉN JUÁREZ TAPIA**

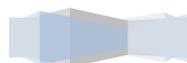
---



<b>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>15</b>
<b>1 ANTECEDENTES .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1. ATENCIÓN FARMACÉUTICA. (AF) .....</b>	<b>17</b>
1.1.1. DEFINICIÓN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA. ....	18
1.1.2 IMPORTANCIA DE LA AF EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	18
<b>1.2 PRIMER CONSENSO DE GRANADA.....</b>	<b>20</b>
<b>1.3 SEGUNDO CONSENSO DE GRANADA. ....</b>	<b>22</b>
<b>1.4 TERCER CONSENSO DE GRANADA. ....</b>	<b>23</b>
<b>1.5 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (SFT).....</b>	<b>24</b>
1.5.1 CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS PARA EL SFT EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. 25	
1.5.2 APLICACIÓN DEL SFT.....	28
1.5.3 SFT COMO CRITERIO PARA CERTIFICACIÓN DE HOSPITALES. ....	29
<b>1.6 MÉTODO DÁDER. ....</b>	<b>30</b>
1.6.1 APLICACIÓN DEL MÉTODO DÁDER PARA SFT. ....	31
<b>1.7 ERRORES DE MEDICACIÓN (EM).....</b>	<b>36</b>
1.7.1 CLASIFICACIÓN DE EM POR GRAVEDAD. ....	40
<b>1.8 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS (PRM). ....</b>	<b>42</b>
<b>1.9 RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM). ....</b>	<b>43</b>
1.9.1 CLASIFICACIÓN DE RNM.....	43
<b>1.10 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM).....</b>	<b>44</b>
1.10.1 CLASIFICACIÓN DE RAM POR SEVERIDAD DE LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA (INTENSIDAD). ....	44
1.10.2 ALGORITMO DEL NARANJO.....	46
1.10.3 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM DE ACUERDO A CAUSALIDAD. ....	47
1.10.4 NOTIFICACIÓN DE RAM.....	48
1.10.5 CLASIFICACIÓN DE NOTIFICACIONES DE RAM DE ACUERDO A LA INFORMACIÓN. ...	49
<b>1.11 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....</b>	<b>49</b>
1.11.1 CLASIFICACIÓN DE LAS IF.....	53
<b>1.12 LEUCEMIA.....</b>	<b>55</b>
1.12.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA .....	55



<b>2 MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>70</b>
<b>2.1 DISEÑO EXPERIMENTAL. ....</b>	<b>70</b>
<b>2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN. ....</b>	<b>70</b>
<b>2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. ....</b>	<b>70</b>
<b>2.4 METODOLOGÍA .....</b>	<b>71</b>
<b>3 RESULTADOS Y ANÁLISIS.....</b>	<b>75</b>
<b>3.1 DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES.....</b>	<b>75</b>
<b>3.2 CLASIFICACIÓN DE PRM .....</b>	<b>79</b>
<b>3.3 CLASIFICACIÓN DE RNM.....</b>	<b>79</b>
<b>3.4 CLASIFICACIÓN DE RAM.....</b>	<b>80</b>
3.4.1 FACTORES PARA EL DESARROLLO DE RAM. ....	80
3.4.2 CLASIFICACIÓN DE RAM POR CAUSALIDAD Y SEVERIDAD .....	82
3.4.3 CLASIFICACIÓN DE RAM POR ÓRGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS. ....	84
3.4.4 PRINCIPALES FÁRMACOS CAUSANTES DE LAS RAM. ....	85
<b>3.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. ....</b>	<b>89</b>
3.5.1 CLASIFICACIÓN DE IF POR RELEVANCIA CLÍNICA. ....	93
<b>3.6 ERRORES ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN. ....</b>	<b>94</b>
3.6.1 CONSECUENCIAS DE LOS EM EN LOS PACIENTES. ....	95
<b>4 CONCLUSIONES .....</b>	<b>97</b>
<b>5 PERSPECTIVAS .....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>102</b>
<b>ANEXO 1. FORMATO DE CAPTURA DE DATOS PARA PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO .....</b>	<b>102</b>
<b>ANEXO 2. FORMATO DE IDENTIFICACIÓN DE PRM .....</b>	<b>106</b>
<b>ANEXO 3. FORMATO DE IDENTIFICACIÓN DE RNM .....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO 4. ALGORITMO DEL NARANJO .....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXO 5. NOTIFICACIÓN DE RAM .....</b>	<b>109</b>
<b>ANEXO 6. FORMATO DE DETECCIÓN DE IF .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO 7. FORMATO DE IDENTIFICACIÓN DE EM .....</b>	<b>111</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>114</b>





## ÍNDICE DE CUADROS

<i>Cuadro 1. Clasificación de grupos etarios.....</i>	<i>20</i>
<i>Cuadro 2. Definiciones de PRM a través de los años de acuerdo al Primer Consenso de Granada.....</i>	<i>22</i>
<i>Cuadro 3. Clasificación de PRM de acuerdo con el primer consenso de Granada.....</i>	<i>22</i>
<i>Cuadro 4. Cadena de acontecimientos relativa a los Problemas Relacionados con los Medicamentos.....</i>	<i>23</i>
<i>Cuadro 5. Definiciones de acuerdo al Tercer Consenso de Granada.....</i>	<i>25</i>
<i>Cuadro 6. Principales EM de acuerdo al grupo Ruiz Jarabo 2008.....</i>	<i>39</i>
<i>Cuadro 7. Clasificación de EM.....</i>	<i>41</i>
<i>Cuadro 8. Principales PRM.....</i>	<i>43</i>
<i>Cuadro 9. Clasificación de RNM.....</i>	<i>44</i>
<i>Cuadro 10. Clasificación de RAM de acuerdo a su severidad....</i>	<i>46</i>
<i>Cuadro 11. Preguntas que conforman el Algoritmo del Naranja.....</i>	<i>47</i>
<i>Cuadro 12. Clasificación de RAM de acuerdo a su causalidad.....</i>	<i>48</i>
<i>Cuadro 13. Clasificación de notificaciones de RAM de acuerdo a la información obtenida.....</i>	<i>50</i>
<i>Cuadro 14. Clasificación de IF de acuerdo a la gravedad.....</i>	<i>54</i>
<i>Cuadro 15. Clasificación de IF de acuerdo a la evidencia.....</i>	<i>55</i>





*Cuadro 16. Clasificación de IF de acuerdo a su relevancia clínica.....55*

*Cuadro 17. Casos de Cáncer en menores de 20 años, según el tipo histológico del tumor.....60*

*Cuadro 18. Tratamiento Quimioterapéutico de acuerdo al tipo de diagnóstico. ....64*

### ÍNDICE DE DIAGRAMAS

*Diagrama 1. Relación PRM-RNM.....26*

*Diagrama 2. Uso de medicamentos en el hospital.....30*

*Diagrama 3. Fases que comprende el Método Dáder (tomado de la Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Niño enfermo).....33*

*Diagrama 4. Detección de PRM.....36*

*Diagrama 5. Tipos de incidentes.....39*

*Diagrama 6. Ventana terapéutica de un fármaco.....54*

*Diagrama 7. Proceso de maduración de los linfocitos B y T.....58*

*Diagrama 8. Diagrama de flujo de SFT de acuerdo a la metodología.....74*





**INDICE DE GRÁFICAS**

**Gráfica 1.** Distribución de pacientes pediátrico incluidos en el estudio, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.....77

**Gráfica 2.** Distribución de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA por lugar de procedencia.....78

**Gráfica 3.** Frecuencia de Pacientes que presentaron RAM.....81

**Gráfica 4.** Distribución por género de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que presentaron RAM. ....82

**Gráfica 5.** Distribución por grupo etario de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que presentaron RAM.....83

**Gráfica 6.** Frecuencia de RAM de acuerdo a la causalidad.....84

**Gráfica 7.** Distribución de frecuencia de órganos y sistemas afectados por la presencia de RAM.....85

**Gráfica 8.** Distribución de frecuencia de medicamentos que presentan RAM.....89

**Gráfica 9.** Frecuencia de las IF clasificadas por severidad, las cuales se presentaron en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.....92

**Gráfica 10.** Distribución de frecuencias de IF.....93

**Gráfica 11.** Distribución de frecuencia de la relevancia clínica de las IF .....94





## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Distribución de casos respecto al diagnóstico, por subtipo de LLA.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 2. Distribución de pacientes pediátricos de acuerdo al grupo etario perteneciente.....</i>	<i>79</i>
<i>Tabla 3. Principales PRM identificados en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el INP.....</i>	<i>80</i>
<i>Tabla 4. Frecuencia de medicamentos causantes de RAM, y clasificación por causalidad.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabla 5. Frecuencia de pacientes prescritos con cada uno de los medicamentos.....</i>	<i>89</i>
<i>Tabla 6. Principales interacciones fármaco-fármaco con medicamentos no empleados para la farmacoterapia de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 7. Principales interacciones fármaco-fármaco de medicamentos empleados en la quimioterapia del paciente pediátrico con diagnóstico de LLA.....</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 8. Principales EM presentados en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.....</i>	<i>95</i>





## **Abreviaturas**

AAM: Acontecimiento Adverso de Medicación

AF: Atención Farmacéutica

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia

EM: Errores de Medicación

IF: Interacciones Farmacológicas

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

MISP: Metas Internacionales de Seguridad del Paciente

MMU: Manejo y Uso de Medicamentos

PRM: Problemas Relacionados con los Medicamentos

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

RNM: Resultados Negativos Asociados a la Medicación

SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

WHO: World Health Organization (Por sus siglas en Inglés)





# ***INTRODUCCIÓN***





## **INTRODUCCIÓN**

El Cáncer es la segunda causa de muerte en niños entre 5-14 años y la tercera causa de muerte en niños entre 1-5 años, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda la de mayor prevalencia (LLA).<sup>1</sup> La LLA se caracteriza por la infiltración de células linfoides inmaduras a la médula ósea, sangre y otros tejidos.<sup>2</sup>

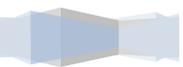
La Atención Farmacéutica ha sido implementada con el fin de que el profesional farmacéutico brinde atención al paciente a través de proporcionar información sobre los medicamentos que utiliza para el tratamiento de alguna enfermedad, además de realizar el seguimiento farmacoterapéutico para garantizar que la terapia empleada en los pacientes sea efectiva y segura, ya que estas enfermedades generan un gran costo para el sector salud. La existencia de un gran número de medicamentos en el mercado, han contribuido a mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con LLA, sin embargo no siempre el efecto es el deseado, debido a que la farmacoterapia puede fallar, ocasionando que se alargue la estancia hospitalaria, o incluso la muerte de los pacientes.<sup>3</sup>

El Método Dáder es un procedimiento operativo fácilmente aplicable en cualquier ámbito asistencial, que establece un modo estructurado y ordenado de actuar, y a la vez, centra el trabajo del farmacéutico.<sup>4</sup> Los hospitales deben cumplir con las Metas Internacionales de Seguridad del Paciente (MISP), que son una serie de acciones específicas que previenen los riesgos, y por lo tanto la probabilidad de que ocurran eventos adversos.<sup>5</sup> Si bien esta propuesta tiene poco tiempo de haber sido implementada en el ámbito hospitalario, es una herramienta muy útil para realizar SFT ya que es un requisito indispensable para cumplir con los estándares de certificación de hospitales.





# ***JUSTIFICACIÓN***





## **JUSTIFICACIÓN**

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) es una actividad realizada por el profesional farmacéutico para cubrir las necesidades del paciente mediante detección, prevención y resolución de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Errores asociados a la Medicación (EM), de manera continuada, documentada y sistematizada para mejorar la calidad de vida del paciente.

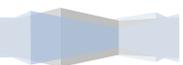
El uso de la polifarmacia en pacientes con Cáncer incrementa la posibilidad de interacciones farmacológicas de los medicamentos, que pueden contribuir a la inefectividad o inseguridad del fármaco. Así mismo es de gran importancia tener en cuenta que la farmacocinética de los medicamentos empleados en pacientes pediátricos no va ser la misma que cuando se emplean en adultos.

Actualmente existen tratamientos para curar y prevenir enfermedades en adultos, sin embargo una de las mayores problemáticas actuales es que no existen en el mercado formulaciones adecuadas a la población pediátrica, por lo que esto ocasiona que los padres o incluso el personal del hospital fraccionen o diluyan los medicamentos sin tomar en cuenta las consecuencias de realizar tal actividad, ya que esto favorece la presencia de problemas tales como: dosis inadecuadas para el paciente, lo que puede ocasionar ineficacia terapéutica o incluso que se alcancen concentraciones tóxicas del medicamento lo que conlleve a poner en riesgo el bienestar del paciente.





# ***OBJETIVO GENERAL***





## **OBJETIVO GENERAL**

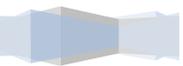
Aplicar el método Dáder para realizar Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) de pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), para detectar y determinar la frecuencia de los Problemas Relacionados con medicamentos (PRM), Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), Errores asociados a la Medicación (EM) Reacciones Adversas de los medicamentos (RAM) e Interacciones Farmacológicas (IF).





# ***CAPÍTULO I.***

# ***ANTECEDENTES***





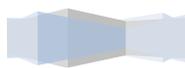
## **1 ANTECEDENTES**

### **1.1. Atención Farmacéutica. (AF)**

En el año 1988 se realizó una reunión encabezada por World Health Organization (WHO) en la que se discutió la importancia del farmacéutico para el sistema de Salud. Dos años después, Strand y colaboradores mencionan por primera vez los términos “Drug-related problems” y “Pharmaceutical Care”, traducidos al español como Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Atención Farmacéutica (AF), respectivamente. Sin embargo con dicha traducción se generaron confusiones, al posible significado que estos términos tenían.

El concepto de Atención Farmacéutica (Pharmaceutical Care), inició en el año de 1990 en Estados Unidos y fue propuesto por Strand y Hepler. Gracias a éste concepto de AF, se empezó a extender el concepto de Servicio Farmacéutico y hoy en día consta de la dispensación de medicamentos y del efecto que pueden tener en los pacientes, errores de medicación, problemas derivados del uso o mal uso de éstos, así como los resultados derivados de los tratamientos farmacológicos.<sup>6</sup>

Se entiende por Servicio Farmacéutico al conjunto de actividades, procedimientos e intervenciones de carácter técnico, administrativo y científico, relacionados con los medicamentos y los dispositivos médicos utilizados en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la enfermedad, con el fin de contribuir en forma armónica e integral al mejoramiento de la calidad de vida individual y colectiva de los pacientes.<sup>7</sup>





### **1.1.1. Definición de Atención Farmacéutica.**

Es la provisión responsable del tratamiento farmacoterapéutico a fin de alcanzar resultados concretos que favorezcan la calidad de vida de los pacientes. Estos resultados contribuyen a la cura de la enfermedad, aminorar o eliminar la sintomatología del paciente, interrupción del proceso patológico y prevención de enfermedades, mediante la detección, resolución y prevención de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).

Se trata de la participación activa del farmacéutico en cooperación con los médicos y otros profesionales de la salud. Así mismo, el farmacéutico colabora en actividades de educación al paciente respecto a la salud, hábitos y prevención de enfermedades. <sup>8</sup>

### **1.1.2 Importancia de la AF en pacientes pediátricos.**

Cabe recordar que las características morfológicas, anatómicas y fisiológicas de los niños, son totalmente diferentes a las de los adultos. Esto se debe a la diferencia de composición, es decir, masa corporal, tejido adiposo, compartimentos líquidos, y a su vez el metabolismo y otras funciones del organismo que van a diferir de la de los adultos, ya que estas se van adquiriendo y desarrollando conforme al crecimiento. Desde el nacimiento hasta la adolescencia se van observando diferencias significativas respecto al desarrollo por lo que también se realiza una clasificación para el mejor manejo del paciente (Cuadro 1). El tipo de alimentación, y las actividades que desarrollan los infantes, todo esto en conjunto, contribuye a una gran diferencia en la farmacocinética y





farmacología de los fármacos. Por lo tanto es de gran importancia monitorear al paciente pediátrico.

**Cuadro 1.** *Clasificación de grupos etarios de acuerdo la OMS*

<b>Recién Nacido Prematuro</b>	Suma de la edad gestacional y postnatal.
<b>Neonato Recién Nacido</b>	Hasta el primer mes de vida.
<b>Lactante Menor</b>	1 mes y 1 día hasta 11 meses
<b>Lactante Mayor</b>	Desde 1 año hasta 1 año y 11 meses
<b>Preescolar</b>	Desde los 2 años hasta los 6 años.
<b>Escolar</b>	Desde 6 años a 12 años
<b>Adolescente</b>	Desde los 12 años hasta los 16-18 años.

El avance en la tecnología y el desarrollo de la ciencia han contribuido de manera favorable al desarrollo de medicamentos para la población en general. Sin embargo aún sigue existiendo una gran carencia de medicamentos con formulación pediátrica. Esto implica que se recurra a actividades no adecuadas como el fraccionamiento y dilución de los medicamentos en condiciones no adecuadas y por personal no calificado para dicha actividad. Además, el cálculo de las dosis para los niños se realiza con base en características como superficie corporal, edad, peso y estado nutricional, sin embargo, es necesario que también se tomen en cuenta las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que tienen los medicamentos en los niños.





Todos estos factores favorecen la aparición de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y Errores asociados a la Medicación (EM). Por ello, el desarrollo de actividades como la Atención Farmacéutica podrían ser la solución a la detección temprana de éstos errores para poder tomar medidas adecuadas para resolución de estos problemas.<sup>3</sup>

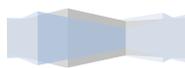
## **1.2 Primer Consenso de Granada.**

Entre el 3 y 5 de diciembre de 1998 se llevó a cabo una reunión de especialistas farmacéuticos en Granada, España; con el fin de consensuar una definición y clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

En esta reunión se estableció que la Atención Farmacéutica es una actividad encargada de la detección, prevención y resolución de PRM. Su clasificación se lleva a cabo en función de las 3 necesidades básicas de la farmacoterapia: indicación, efectividad y seguridad.

Además, se define problema de salud como todo aquello que requiere o puede requerir una acción por parte de los agentes de la salud (incluido el propio paciente).

Por otro lado los PRM se definen como el problema de salud vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados esperados de salud en el paciente.<sup>9</sup>



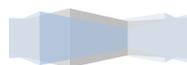
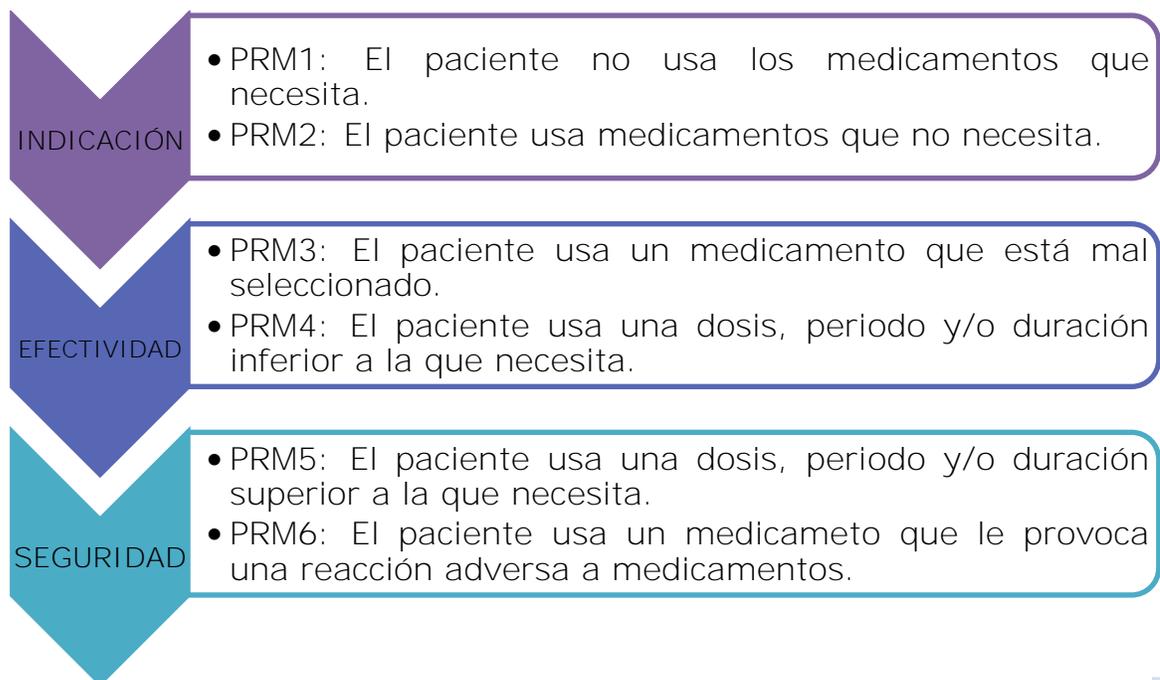


**Cuadro 2.** Definiciones de PRM a través de los años de acuerdo al Primer Consenso de Granada.<sup>9</sup>

<b>1990</b>	Es una experiencia indeseable del paciente que involucra a la farmacoterapia y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente
<b>1998</b>	Un problema de la farmacoterapia es cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que involucra o se sospecha que involucra un tratamiento farmacológico y que interfiere real o potencialmente con un resultado deseado del paciente.

Seguido a estas definiciones, Álvarez de Toledo propone una clasificación de PRM basada en tres supracategorías.

**Cuadro 3.** Clasificación de PRM de acuerdo con el primer consenso de Granada.<sup>9</sup>





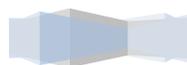
### 1.3 Segundo Consenso de Granada.

El propósito de una segunda reunión fue definir los Resultados Clínicos Negativos a la Farmacoterapia, volver a definir el concepto de PRM y elaborar una clasificación más exhaustiva, ya que al momento de documentarse, no se encontraban resultados homogéneos, lo cual era de gran importancia, debido a que existía una gran prevalencia de pacientes que ingresaban a hospitalización por presentar PRM.

A continuación se muestra la cadena de acontecimientos relativos a los Problemas Relacionados con Medicamentos:

**Cuadro 4.** Cadena de acontecimientos relativos a los Problemas Relacionados con los Medicamentos.<sup>10</sup>

<b>NIVEL 1</b>	CAUSAS
	<ul style="list-style-type: none"><li>✚ Dependientes del medicamento.</li><li>✚ Dependientes del paciente.</li><li>✚ Dependientes del prescriptor.</li><li>✚ Dependientes del farmacéutico.</li><li>✚ Dependientes del sistema.</li></ul>
<b>NIVEL 2</b>	FALLOS EN LA FARMACOTERAPIA:
	<ul style="list-style-type: none"><li>✚ Por Necesidad.</li><li>✚ Por falta de efectividad.</li><li>✚ Por falta de seguridad.</li></ul>
<b>NIVEL 3</b>	CONSECUENCIAS EN SALUD:
	<ul style="list-style-type: none"><li>✚ Problemas de salud.<ul style="list-style-type: none"><li>○ Mal control de una enfermedad.</li><li>○ Efecto no deseado.</li></ul></li></ul>





La nueva definición de PRM: 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.<sup>10</sup>

### **1.4 Tercer Consenso de Granada.**

El término PRM ha sido ampliamente utilizado en la literatura, pero no siempre representando al mismo concepto. Bajo las diversas definiciones y clasificaciones de PRM se han mezclado proceso (causas) y resultados. Es la diversidad de términos que se han llegado a emplear (sobre todo en la literatura anglosajona) para referirse a los PRM, lo cual puede hacer aún más difícil la posibilidad de concretar de manera uniforme un concepto. Algunos ejemplos son: drug-related problems (DRP), drug therapy problems (DTP), medicine-related problems (MRP), medication-related problems (MTP), pharmacotherapy failures, drug treatment failure or pharmacotherapy problem. Además, se ha propuesto la de treatment-related problems.<sup>11,12</sup>

Además, la separación de los elementos del proceso de uso de los medicamentos y de los resultados asociados a la medicación, resulta útil también para abordar el complejo mundo de la seguridad de los medicamentos. Así, y a modo de ejemplo no exhaustivo, se puede afirmar que tanto los efectos adversos y las reacciones adversas de los medicamentos, como los acontecimientos adversos causados por los medicamentos, por hacer referencia a los efectos no deseados de los medicamentos, deben abordarse bajo la categoría de RNM. Sin embargo, los errores de la medicación, entendidos como aquellos fallos





en el proceso de tratamiento que producen o tienen la capacidad de producir daño en el paciente, debido a otras causas previas, se deberían incluir en la categoría reservada a fallos en el proceso de uso de medicamentos, que pueden ser causa de RNM.<sup>7</sup>

Finalmente, se llega a un acuerdo en el tercer consenso de Granada, en el cuál se visualizan los PRM como elementos del proceso que pueden anteceder a un RNM. Obteniendo las definiciones que se presentan en el cuadro 5.

*Cuadro 5. Definiciones de acuerdo al Tercer Consenso de Granada.<sup>7</sup>*

<b>PRM</b>	Aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación
<b>RNM</b>	Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.
<b>Sospecha de RNM</b>	La situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM.

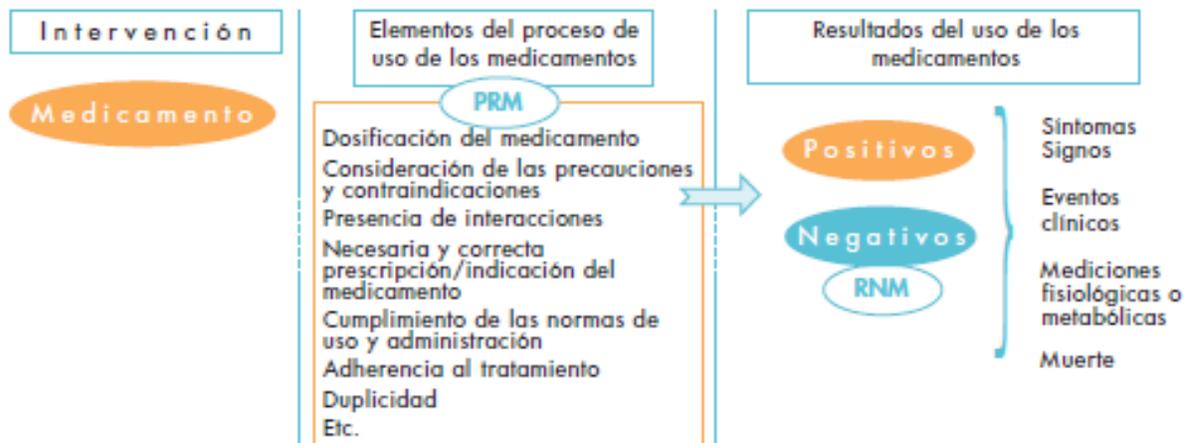
### **1.5 Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT).**

De acuerdo al Tercer consenso de Granada, y con base en las nuevas definiciones propuestas para definir PRM y RNM, también se propone la actualización de la definición de Seguimiento Farmacoterapéutico, considerándolo como: La práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los





medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) para la prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.<sup>7</sup>



*Diagrama 1. Relación PRM-RNM.*<sup>4</sup>

### **1.5.1 Consideraciones farmacocinéticas para el SFT en pacientes pediátricos.**

Los cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos a lo largo del desarrollo del niño, afectan a la biodisponibilidad de los mismos y por tanto a sus dosis eficaces y tóxicas.<sup>13,14</sup>





### **1.5.1.1 Absorción.**

La principal vía de administración en niños es la oral, debido a que es un método no invasivo, y la modificación de la dosis de acuerdo al peso es más sencilla. Sin embargo no es fácilmente aplicable en pacientes neonatos. La absorción va a ser dependiente de otros factores como la motilidad intestinal, vaciado gástrico y secreción ácida. Todas estas funciones están disminuidas en los neonatos, por lo que la administración de cualquier fármaco debe ser monitoreada.

En neonatos y niños la absorción es más lenta debido a la hipomotilidad gastrointestinal. La absorción de preparados de liberación retardada en niños pequeños puede verse afectada por las variaciones de distintos procesos fisiológicos, es por ello que no se pueden extrapolar los datos obtenidos en adultos. Se han de evitar las posibles interacciones leche-medicamentos, sobre todo en el periodo de lactancia. No se aconseja la adición del fármaco al biberón, no sólo por el riesgo de interacciones, sino también por la posibilidad de semidosificación, si no se ingiere todo el contenido.

### **1.5.1.2 Distribución.**

En los niños, existe un mayor porcentaje de agua total, que se debe a la mayor proporción de agua extracelular y menor grasa a menor edad, hasta alcanzar niveles próximos al adulto joven al año de edad.

La unión a proteínas está disminuida en los neonatos por la menor cantidad de albúmina plasmática, alfa-1-glicoproteína, por tanto la fracción libre de fármaco es mayor.





Antes del primer mes, la barrera hematoencefálica está inmadura, por lo que el paso de los fármacos es mayor, pudiéndose alcanzar niveles altos en sistema nervioso central.

### **1.5.1.3 Metabolismo.**

La biotransformación de los fármacos en gran parte se dan en el hígado, sin embargo, éste es un órgano que va alcanzando su madurez al transcurrir los años. En los niños el metabolismo hepático está disminuido, sobre todo en los neonatos, por lo que se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas altas por la prolongación de la vida media.

La expresión de enzimas de la fase I, es decir, oxidación, reducción e hidrólisis, como la familia de isoenzimas del citocromo P-450 varía durante el desarrollo. El recién nacido sólo tiene un 30-50% de la actividad oxidativa del adulto. Estos citocromos son los más importantes en el metabolismo de los fármacos, en concreto CYP3A4 participa en el metabolismo del 60% de los fármacos.

La mayoría de las reacciones de fase II, son reacciones de conjugación, acetilación y metilación que están disminuidas en neonatos. La maduración de esta actividad no es completa hasta el primer año y puede continuar madurando hasta los 4 años en sujetos acetiladores rápidos.

### **1.5.1.4 Excreción renal.**

Los procesos fisiológicos implicados en la excreción renal, tales como filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular, alcanzan la maduración entre los 6 meses y el primer año de vida.





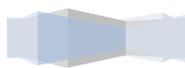
La hipofunción renal causa una excreción renal disminuida en neonatos y lactantes, lo cual, junto a un menor metabolismo hepático, supone una eliminación total disminuida, que incrementa la vida media de eliminación de la mayoría de fármacos. Ello obliga a ajustar los intervalos entre las dosis para evitar fenómenos de acumulación y conseguir los niveles plasmáticos terapéuticos y seguros.

### **1.5.2 Aplicación del SFT.**

Una vez comprendidas las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los pacientes pediátricos, es importante la implementación de un plan sistematizado y continuo de la farmacoterapia empleada en estos pacientes, ya que el correcto uso de los medicamentos aumenta la probabilidad de obtener resultados positivos (Diagrama 2). La implementación de éste plan sistematizado de la farmacoterapia, permite la temprana detección de PRM y prevención de RNM. El SFT es una actividad en la que el farmacéutico detecta cambios en el estado de salud del paciente, atribuibles al uso de medicamentos, interacciones con otros fármacos e incluso la alimentación que recibe el paciente, todo esto mediante la medición de signos, síntomas y exámenes metabólicos y fisiológicos.

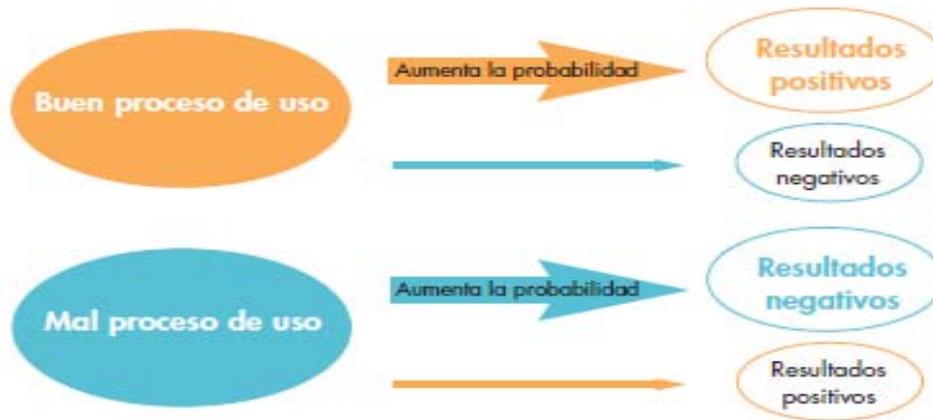
Para realizar dicha actividad es de gran importancia el criterio de los médicos y personal de enfermería para enfrentar los problemas que están presentando los pacientes y actuar de forma más rápida y efectiva.

Lo más importante, es la existencia de tasas elevadas de morbilidad y mortalidad asociada al uso de fármacos, las cuales se reducen con la participación del farmacéutico en la prevención, detección, y resolución





de problemas relacionados con los medicamentos, ya que es una responsabilidad necesaria, tanto por motivos legales, como por ética profesional.



*Diagrama 2. Uso de medicamentos en el hospital.*<sup>4</sup>

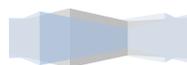
### **1.5.3 SFT como criterio para certificación de hospitales.**

Los estándares para Certificación de Hospitales comprende un apartado exclusivo del Manejo y uso de los medicamentos (MMU), que son una serie de acciones específicas que previenen los riesgos y por lo tanto la probabilidad de que ocurran eventos adversos.

La clave para la implementación de las metas internacionales de seguridad del paciente, es llevar a cabo la acción o acciones específicas de manera correcta y en el momento oportuno, de tal manera que ayuden a prevenir en ciertos procedimientos clínicos específicos que se llevan a cabo durante el proceso de atención.

Las Metas Internacionales de seguridad para el Paciente (MISP) son las siguientes:

- ⊕ Identificación correcta del paciente.
- ⊕ Mejorar comunicación efectiva.





- ⊕ Mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo.
- ⊕ Procedimientos correctos.
- ⊕ Reducir el riesgo de infecciones asociadas a la atención sanitaria.
- ⊕ Reducir el riesgo de daño al paciente por causa de caídas.

Además, la organización (comprende al hospital y todos sus servicios) debe desarrollar un sistema de medicación, con el objetivo de integrar los procesos clínicos y administrativos relacionados con el manejo y uso de los medicamentos para proporcionar una farmacoterapia segura.<sup>5</sup>

## **1.6 Método Dáder.**

El seguimiento Farmacoterapéutico esta diseñado de forma aplicable para cualquier ámbito asistencial, es por ello que debe estar estructurado con diseño y desarrollo de procedimientos de forma homogénea. Ésta fue la causa por la cual el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica en la Universidad de Granada, propone un método como herramienta útil y sistematizada para el desarrollo del SFT.

El método Dáder es un proceso operativo que consta de la documentación específica aplicable para la mayoría de los ámbitos asistenciales, al fin de proporcionar al farmacéutico un llenado más sencillo de la información necesaria para la detección temprana de PRM, RNM, y EM.<sup>4</sup>





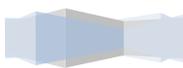
### **1.6.1 Aplicación del Método Dáder para SFT.**

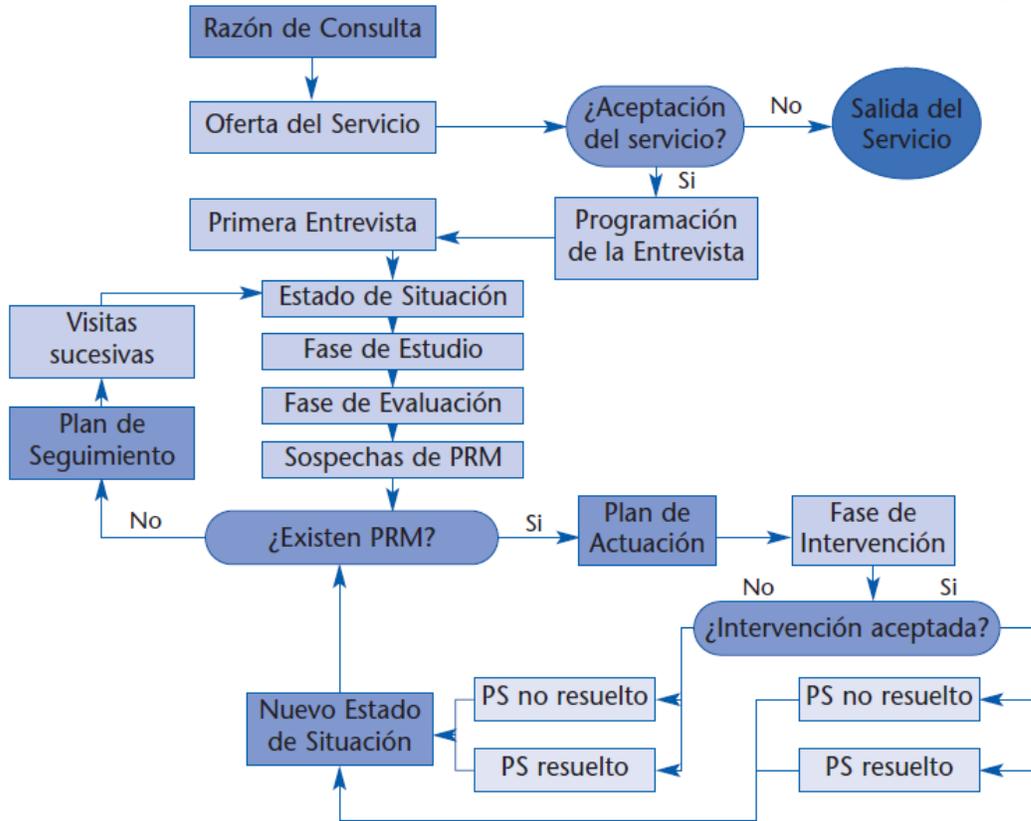
El Método Dáder se basa en la obtención de la información de los problemas de salud en los pacientes y los medicamentos que utilizan, para realizar la historia farmacoterapéutica. A partir de ésta información se elaboran los estados de situación para analizar la salud y el tratamiento empleado en diferentes tiempos y así poder realizar un plan de actuación para realizar intervenciones oportunas para mejorar o preservar el estado de salud de los pacientes. <sup>4,15</sup>

El Método Dáder consta de 9 etapas fundamentales para su funcionamiento, las cuales se describen a continuación:

1. Oferta del servicio.
2. Primera entrevista.
3. Estado de situación.
4. Fase de estudio.
5. Fase de evaluación.
6. Fase de intervención
7. Resultado de la intervención.
8. Nuevo estado de situación.
9. Entrevistas sucesivas.

Todas estas etapas son resumidas en el diagrama que se muestra a continuación





**Diagrama 3.** Fases que comprende el método Dáder (Tomado de Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Niño enfermo.)<sup>13</sup>

### 1.6.1.1 Oferta del servicio.

Esta actividad consiste en explicar al paciente los beneficios que tiene el realizar el SFT, que son el conseguir el máximo beneficio de los medicamentos empleados. Existen situaciones, por ejemplo cuando el paciente está hospitalizado, en que debe ofertarse el servicio con el médico responsable también, pero la última decisión respecto a la aceptación o rechazo del servicio, es por parte del paciente.





### **1.6.1.2 Entrevista Farmacéutica: Primera Entrevista.**

La finalidad de ésta entrevista es realizar la historia farmacoterapéutica del paciente, mediante la recaudación de información respecto a los problemas de salud y los medicamentos que se le están administrando.

Es importante conocer la percepción del paciente respecto a sus problemas de salud y conocer que manifestaciones asocia a éste. Además de tener registro de los principales signos y síntomas cuando se presenta un problema de salud.

Así mismo, registrar los medicamentos que se están administrando, dosis, frecuencia y vía, para posteriormente analizar la farmacoterapia y detectar sospechas de RNM.

### **1.6.1.3 Estado de Situación.**

El estado de situación consiste en documentar la relación entre los problemas de salud y los medicamentos empleados en el paciente, esto con el fin de analizar si la farmacoterapia administrada es la adecuada, y si se están obteniendo los resultados deseados.

### **1.6.1.4 Fase de Estudio.**

En la fase de estudio, se obtiene la información objetiva acerca de los problemas de salud y la medicación del paciente. La información recolectada se emplea para evaluar críticamente la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia administrada a los pacientes, diseñar un plan de actuación en colaboración con médicos y personal de enfermería para mejorar y/o preservar los resultados de la



farmacoterapia, además de promover la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia científica.

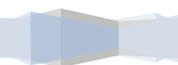
#### **1.6.1.5 Fase de Evaluación.**

El principal objetivo de la fase de evaluación es la identificación de los Resultados Negativos asociados a la Medicación (Diagrama 4).

Lo primero que se debe analizar es: Si los medicamentos que se prescribieron son necesarios para la patología que está presentando el paciente e investigar el posible daño que pueda causar una farmacoterapia innecesaria. En los casos que se encuentre que el medicamento empleado no es necesario de manera justificada, se identifica un PRM que puede referir un RNM o sospecha de RNM, casos en los que deberá aplicarse un plan de actuación.

Una vez que se establecen los fármacos prescritos, se debe analizar si éstos están siendo efectivos, para ello se analiza si se están cumpliendo los objetivos terapéuticos tras la administración de los medicamentos. Al detectar un RNM por ineficacia, se debe realizar asociación a los medicamentos para determinar si se trata de inefectividad cuantitativa o no cuantitativa.

Por último se evalúa la seguridad de cada uno de los medicamentos de la farmacoterapia del paciente, esto no se realiza con los medicamentos en conjunto, como sucede en la evaluación de la necesidad y efectividad, ya que cada uno de los medicamentos presenta un perfil de seguridad único. Se considera un medicamento como inseguro cuando genera más problemas de salud o los agrava en comparación con los problemas de salud sin tratamiento. Con esto se analiza la posible





relación que pueda existir entre los RNM y los medicamentos para clasificarlo como inseguridad cuantitativa o no cuantitativa.

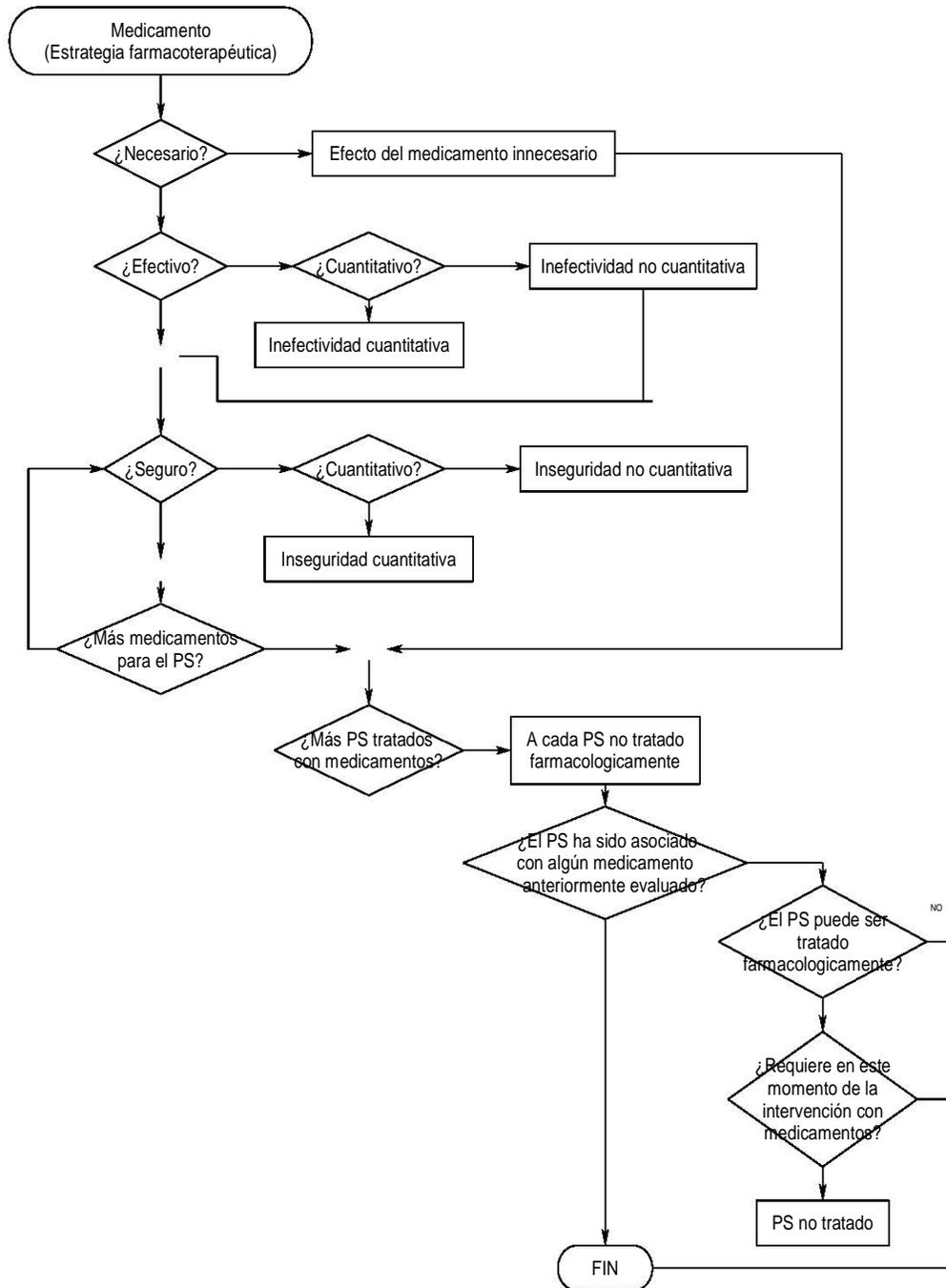


Diagrama 4. Detección de PRM de acuerdo con la Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico del niño enfermo.<sup>13</sup>





### **1.6.1.6 Fase de Intervención: plan de actuación.**

El objetivo de esta fase, es poner en marcha el plan de actuación, que es un programa de trabajo continuo para definir las intervenciones necesarias para la toma de decisiones, a fin de mejorar o preservar el estado de salud del paciente, esto tras realizar una valoración del beneficio o riesgo que conlleven estas decisiones para el paciente. Se entiende por intervención **farmacéutica a "La acción (actividad), que surge de una toma de decisión previa, y que trata de modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo usa o de las condiciones presentes que lo envuelven."**

### **1.6.1.7 Entrevistas Farmacéuticas sucesivas.**

Estas entrevistas farmacéuticas forman parte de un ciclo, a fin de terminar con el SFT. Con éstas entrevistas se pretende conocer la respuesta del paciente tras las intervenciones farmacéuticas y el plan de actuación para mejorar el estado de salud y obtener información sobre los resultados obtenidos. Otros motivos por los cuales se pueden programar más citas de intervención, es en caso de que el paciente vuelva a presentar problemas de salud o la prescripción de otros medicamentos.

## **1.7 Errores de Medicación (EM).**

De acuerdo con el National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP), un error de medicación está definido como cualquier incidente prevenible que puede causar daño al





paciente o dar lugar a un uso inadecuado del medicamento cuando estos están bajo el control de un profesional sanitario, paciente o consumidor, y pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o los sistemas de dispensación, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización del fármaco.<sup>16,17</sup>

Aunado a éste término de EM, se encuentran las siguientes definiciones:

**AAM.** Acontecimiento Adverso de Medicación. Es cualquier acontecimiento que produce un daño grave o leve, causado por el uso (o falta de uso) de un medicamento.

**AAM Prevenible.** Acontecimiento Adverso a medicación es causado por un error en la medicación. Supone daño y error.

**AAM Potencial.** Acontecimiento Adverso a medicación es causado por un error en la medicación. No ha llegado a producirse (detectado) o no ha producido daño.

Así podemos determinar el tipo de incidentes de la siguiente manera:



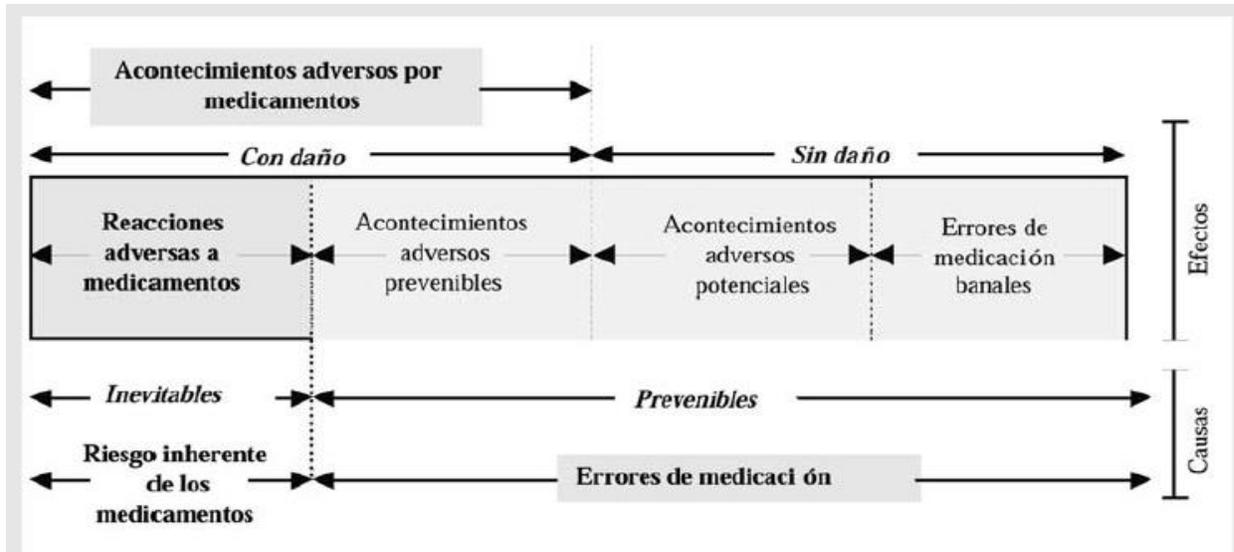
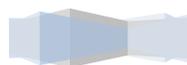


Diagrama 5. Tipos de incidentes establecido en guía de Errores de Medicación.<sup>18</sup>

El grupo Ruiz-Jarabo, en el año 2008 realizó una adaptación de la clasificación de los errores de medicación, la cual se describe en el siguiente cuadro.

Cuadro 6. Principales EM de acuerdo al grupo Ruiz Jarabo(2008).<sup>18</sup>

TIPOS DE ERROR DE MEDICACIÓN
<p><b>Medicamento erróneo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección inapropiada del medicamento. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medicamento inapropiado para el diagnóstico a tratar.</li> <li>○ Historia previa de alergia o efecto adverso para esta medicación.</li> <li>○ Medicamento contraindicado. <b>(a)</b></li> <li>○ Medicamento inapropiado para el paciente por la edad, situación clínica, etc.</li> <li>○ Duplicidad terapéutica.</li> </ul> </li> <li>• Medicamento innecesario. <b>(b)</b></li> </ul>





- Transcripción / Dispensación / Administración de medicamento diferente al prescrito.

**Omisión del medicamento o dosis (c)**

- Falta de prescripción de un medicamento necesario.
- Omisión de la transcripción.
- Omisión de la dispensación.
- Omisión de la administración.

**Dosis incorrecta.**

- Dosis mayor a la correcta.
- Dosis menor a la correcta.
- Dosis extra.

**Frecuencia de administración errónea.**

**Forma Farmacéutica errónea.**

**Error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento.**

**Técnica de administración incorrecta (e).**

**Vía de administración errónea.**

**Velocidad de administración incorrecta.**

**Hora de administración incorrecta. (f)**

**Paciente erróneo.**

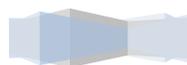
**Duración del tratamiento incorrecto.**

- Duración mayor a la correcta.
- Duración menor a la correcta. (g)

**Monitorización insuficiente del tratamiento.**

- Falta de revisión clínica.
- Falta de control analítico.
- Interacción medicamento-medicamento.
- Interacción medicamento-alimento.

**Medicamento deteriorado. (h)**





**Falta de cumplimiento por el paciente.**

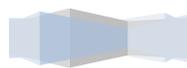
**Otros.**

- a) Incluye interacciones contraindicadas.
- b) Prescribir/administrar medicamento para el que no hay indicación.
- c) Excluye si el paciente reúsa a tomar el medicamento voluntariamente.
- d) Incluye falta de profilaxis, así como el olvido de un medicamento al re-escribir la orden médica.
- e) Incluye fraccionar o triturar inapropiadamente formas sólidas orales.
- f) Incluye la administración fuera del intervalo programado en cada institución para administración horaria.
- g) Incluye la retirada precoz del tratamiento.
- h) Incluye medicamento caducado, mal conservado, etc.

**1.7.1 Clasificación de EM por gravedad.**

*Cuadro 7. Clasificación de EM de acuerdo al National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP).<sup>19</sup>*

<b>Categorías de gravedad de EM</b>		
<b>CATEGORÍAS</b>		<b>DEFINICIÓN</b>
<b>Error potencial o No Error</b>	Categoría A	Circunstancia o incidente con capacidad de generar error.
	Categoría B	El error se produjo pero no alcanzó al paciente.
<b>Error sin daño</b>	Categoría C	El error alcanzó al paciente pero no le hizo daño.
	Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le





		causó daño, pero precisó de monitorización y /o intervención.
<b>Error con daño</b>	Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal y precisó intervención.
	Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal y precisó o prolongó la hospitalización.
	Categoría G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente.
	Categoría H	El error comprometió la vida del paciente y precisó intervención para mantener su vida.
<b>Error mortal</b>	Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente.

**Daño: Alteración temporal o permanente de estructura o funciones físicas, emocionales o psicológicas y/o el dolor resultante de ellas que precise intervención.**

**Monitorización: Observación o registro de datos relevantes fisiológicos o psicológicos.**

**Intervención: Cualquier cambio realizado en la terapia, o tratamiento médico o quirúrgico.**

Es importante tener registro de la cadena terapéutica, es decir, desde la prescripción hasta la administración del fármaco en el paciente. Esto favorece la identificación de los procesos en donde se presentan errores con mayor frecuencia, ayudando a implementar medidas preventivas para disminuir éstos errores o identificarlos a tiempo para poner en marcha un plan de actuación y que éste error no llegue al paciente.





Así mismo se propone una sub-clasificación por posible recurrencia de la siguiente manera: muy frecuente, probable, posible, improbable y rara.

Por la gravedad del EM en las consecuencias generadas, se propone la siguiente clasificación: Ninguna, ligera, moderada, grave o catastrófica.

## **1.8 Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).**

Se define a los PRM como situaciones en el proceso de uso de medicamentos que pueden causar la aparición de RNM. A continuación se citan los principales PRM:

### ***Cuadro 8. Principales PRM<sup>20</sup>***

- ◆ Administración errónea del medicamento.
- ◆ Características personales.
- ◆ Conservación inadecuada.
- ◆ Contraindicación.
- ◆ Dosis, frecuencia o duración inadecuada.
- ◆ Duplicidad.
- ◆ Errores en la dispensación.
- ◆ Errores en la prescripción.
- ◆ Incumplimiento.
- ◆ Interacciones.
- ◆ Otros problemas de salud que afectan el tratamiento.
- ◆ Probabilidad de efectos adversos.
- ◆ Problema de salud insuficientemente tratado.





## 1.9 Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).

Los resultados Negativos asociados a la Medicación se definen como resultados en la salud del paciente, no adecuados a los objetivos de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo del uso de medicamentos.

Como ya se mencionó anteriormente, los PRM son elementos del proceso que pueden conllevar a un RNM, sin embargo, cuando todavía no se hace ésta relación, se conoce como sospecha de RNM, la cual se define de acuerdo al tercer consenso de Granada como la situación en que el paciente se encuentra en riesgo de sufrir un problema de salud asociado a los medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM.

### 1.9.1 Clasificación de RNM

*Cuadro 9. Clasificación de RNM de acuerdo al Tercer Consenso de Granada.*<sup>7</sup>

<b>NECESIDAD</b>	Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
<b>EFFECTIVIDAD</b>	Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.



	Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
<b>SEGURIDAD</b>	Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

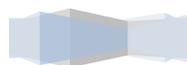
## **1.10 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)**

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012 de Instalación y operación de la farmacovigilancia, define a una RAM como cualquier reacción nociva no intencionada, que aparece a dosis normalmente empleadas a pacientes para profilaxis, el diagnóstico o tratamiento, o para la modificación de una acción fisiológica.

De acuerdo a lo descrito en esta norma oficial, las RAM pueden clasificarse de diferentes maneras, a continuación se presentan algunas de ellas.

### **1.10.1 Clasificación de RAM por severidad de la manifestación clínica (intensidad).**

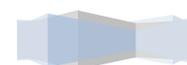
De acuerdo a la intensidad o severidad de la manifestación clínica, las RAM se van a clasificar de la siguiente manera:





**Cuadro 10.** *Clasificación de RAM de acuerdo a su severidad de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012 de instalación y operación de la farmacovigilancia.* <sup>21</sup>

<b>Leves</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>∅ Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.</li></ul>
<b>Moderadas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>∅ Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares).</li><li>∅ No amenaza directamente la vida del paciente.</li><li>∅ Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.</li></ul>
<b>Graves</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>∅ Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares).</li><li>∅ Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.</li></ul>
<b>Severas (serias)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>∅ Causan la muerte del paciente, ponen en peligro la vida del paciente al momento en que se presenta la RAM, Hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria,</li><li>∅ Causa invalidez o incapacidad, y puede generar malformaciones en el recién nacido.</li></ul>





### 1.10.2 Algoritmo del Naranjo.

En la década de los años 80 se propuso una metodología para establecer la probabilidad de una reacción adversa a medicamentos, que se basa en una escala. Ésta escala realiza 10 preguntas cuya respuesta tiene un valor positivo o negativo, y en función al valor de la suma, se establece la probabilidad de la causalidad.

**Cuadro 11.** Preguntas que conforman el Algoritmo del Naranjo.

	PREGUNTAS	SI	NO	NO SE SABE
1	¿Hay informes previos concluyentes sobre ésta reacción?	1	0	0
2	¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	2	-1	0
3	¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista?	1	0	0
4	¿Reapareció la reacción adversa cuando se re administró el medicamento?	2	-1	0
5	¿Hay causas alternativas que pudieron por sí solas haber causado la reacción?	-1	2	0
6	¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	1	0
7	¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	1	0	0
8	¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	1	0	0
9	¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	1	0	0
10	¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	1	0	0
<b>Probable: <math>\geq 9</math></b> <b>Posible: 5-8</b> <b>Dudosa: 1-4</b> <b>Incondicional: <math>\leq 0</math></b>				

Se trata de un cuestionario sencillo de resolver y de interpretar el resultado. Por lo que su aplicación es para cualquier servicio del hospital.





### 1.10.3 Clasificación de las RAM de acuerdo a causalidad.

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012, las RAM se clasifican por su causalidad bajo las probabilidades estadísticas que se mencionan a continuación.

**Cuadro 12.** *Clasificación de RAM de acuerdo a su causalidad.*<sup>21</sup>

<b>Cierta</b>	Evento presentado después de la administración de un 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.
<b>Probable</b>	Evento posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. A la suspensión de la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica favorable.
<b>Posible</b>	Consiste en un evento posterior a la administración del medicamento o medicamentos sospechosos, 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.
<b>Dudosa</b>	Evento que sigue una secuencia de tiempo razonable

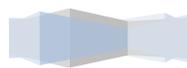


	posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
<b>Condiciona- Inclasificable</b>	Evento que no puede ser evaluado debido a la falta de información, o porque aún se sigue analizando.
<b>No evaluabile- inclasificable</b>	Reporte sugerente de una reacción adversa, el cual no puede ser evaluado debido a la falta de información.

#### 1.10.4 Notificación de RAM.

La notificación es la acción por la que el profesional de la salud presenta un informe sobre algún paciente que presentó una sospecha, evento o reacción adversa a medicamentos, realizando el correcto llenado del formato de aviso de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Así mismo, se conoce como notificación espontánea al método empleado por el cual el profesional de la salud, pacientes o familiares reportan cualquier sospecha, evento o reacción adversa a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

La notificación puede realizarse vía internet directamente en el portal de COFEPRIS, o vía telefónica.





### 1.10.5 Clasificación de notificaciones de RAM de acuerdo a la información.

*Cuadro 13. Clasificación de notificaciones de RAM de acuerdo a la información obtenida.*<sup>21</sup>

<b>Grado 0</b>	La notificación solo incluye el nombre del paciente, sospecha, evento o reacción adversa al medicamento y nombre del notificador.
<b>Grado 1</b>	Además de los datos del Grado 0, la notificación incluye fecha de inicio de la sospecha, evento o reacción adversa al medicamento e inicio y término del tratamiento.
<b>Grado 2</b>	Además de los datos incluidos en el grado 1, la notificación incluye denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencias del evento y datos importantes de la historia clínica.
<b>Grado 3</b>	Consta de los datos Grado 2, y además se incluye la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración clínica. (re-administración positiva).

### 1.11 Interacciones Farmacológicas.

El objetivo de todo profesional de la salud es el proporcionar al paciente la farmacoterapia más adecuada y lograr su éxito. Para ello es necesario, en muchas ocasiones, la administración de varios medicamentos, esto conlleva a aumentar la presencia de eventos adversos si no se tiene el cuidado necesario. Es importante tomar en cuenta que la interacción del fármaco con el organismo puede alterarse debido a los alimentos, la enfermedad u otro fármaco. Esto no siempre traerá consecuencias negativas, si no que ésta decisión por parte del





médico tratante es para favorecer la terapia y acción de los fármacos sacando mayor provecho y alcanzar los objetivos terapéuticos.<sup>22</sup>

Una interacción Farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o la acción de otro. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la del otro, el fármaco precipitante, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a la vez.

Existen tres tipos de clasificación de IF:

- ✚ Interacciones Farmacodinámicas.
- ✚ Interacciones Farmacocinéticas.
- ✚ Interacciones Farmacéuticas.
  - ◆ Interacciones Farmacodinámicas: son aquellas debidas a la influencia de un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Estas son relativamente previsibles, debido a la información que existe de los mecanismos de acción de los fármacos, suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura parecida o un perfil terapéutico o de toxicidad similar.
    - Efecto aditivo: Combinación de 2 fármacos que presenten efectos similares. (Aspirina+warfarina).
    - Efecto sinérgico: Potenciación del efecto en relación a cada uno de ellos por separado (Aspirina+ cafeína).
    - Efecto antagónico: Disminución del efecto.

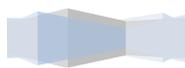




### *Antecedentes*

En todas ellas, las concentraciones plasmáticas permanecen constantes, solo se genera un efecto de potenciación o antagonismo.

- ◆ Interacciones Farmacocinéticas: son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro organismo. Incluye alteraciones de la absorción, Distribución, metabolismo y/o excreción (ADME).
  - Absorción: las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción suelen modificar la biodisponibilidad del fármaco por la cantidad de fármaco absorbido o por la velocidad con la que lo hace. Estos cambios pueden alterarse debido a una modificación en el pH gástrico, formación de quelatos o complejos, toxicidad gastrointestinal y/o alteración de la absorción.
  - Distribución: Una vez que los fármacos ingresan a torrente sanguíneo, pueden circular de forma libre o unido a proteínas. Esto es influenciado principalmente por el pH del medio, y por la afinidad del fármaco a los receptores de las proteínas. Sin embargo, cuando se administran dos fármacos con afinidad para el mismo receptor, el fármaco con menor afinidad estará circulando de forma libre en el torrente sanguíneo, causando toxicidad. El fármaco que está unido a proteínas solo permite cruzar barreras y difundir a tejidos.
  - Metabolismo: Es el más importante de las interacciones farmacocinéticas. El metabolismo se





### *Antecedentes*

lleva a cabo en dos fases, la fase I consiste en reacciones de oxidación/reducción e hidrólisis, mientras que la fase II consiste en reacciones de conjugación. La presencia de otras moléculas, entre ellas algunos fármacos, ocasionan una inhibición enzimática, y por lo tanto aumento de la concentración plasmática del fármaco o viceversa, es decir, la inducción enzimática causa disminución de las concentraciones plasmáticas y por tanto ineffectividad terapéutica.

- ◆ Interacciones Farmacéuticas: Son aquellas interacciones que generalmente se deben a reacciones químicas entre fármacos, por ejemplo formación de precipitados o inactivación de fármacos entre sí.

El efecto que tendrá en el organismo ésta interacción, sin importar si es interacción farmacodinámica o farmacocinética, será debido a la concentración plasmática del fármaco y si se encuentra dentro de la ventana terapéutica, ya que si se encuentra por debajo, no se alcanzará la efectividad terapéutica y si está por arriba, alcanzará concentraciones tóxicas lo que puede llevar a un problema de salud mayor (Diagrama 6).



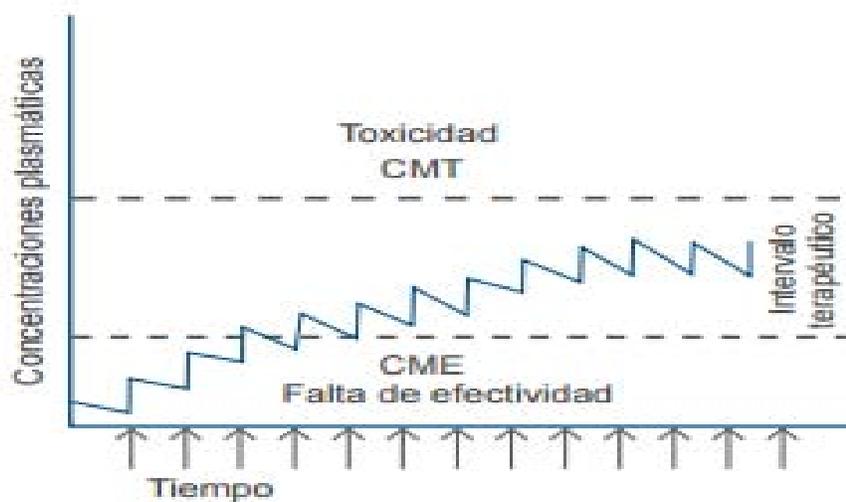


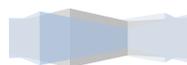
Diagrama 6. Ventana terapéutica de un fármaco.<sup>22</sup>

### 1.11.1 Clasificación de las IF.

De acuerdo a su gravedad se van a clasificar de la siguiente forma:

Cuadro 14. Calsificación de IF de acuerdo a su gravedad.<sup>22</sup>

<b>Grave</b>	La IF puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia puede generar la muerte del paciente, hospitalización, incapacidad permanente.
<b>Moderada</b>	La IF genera necesidad de modificación de la farmacoterapia o empleo de nuevos medicamentos, prolongación de la hospitalización del paciente.
<b>Leve</b>	La IF no causa daño al paciente. No requiere cambio o interrupción de la terapia o empleo de nuevos fármacos, ni prolonga la estancia hospitalaria.
<b>No determinado</b>	Se desconoce la gravedad y repercusión de la IF a falta de evidencia.





En función a la evidencia, las IF pueden clasificarse como:

**Cuadro 15.** Clasificación de IF de acuerdo a la evidencia.<sup>22</sup>

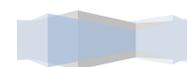
<b>Bien documentadas</b>	Se ha referenciado en algún ensayo clínico.
<b>Documentadas</b>	Se ha documentado en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos.
<b>Escasamente documentadas</b>	Es extrapolable a publicaciones en las que se ha producido con otros principios activos del mismo grupo o mecanismo de acción similar.

Finalmente por el nivel de relevancia clínica se clasifican en:

**Cuadro 16.** Clasificación de IF de acuerdo a su relevancia clínica.<sup>22</sup>

<b>Nivel I</b>	Riesgo muy alto. Se requiere hospitalización, se generan lesiones no reversibles y en algunos casos la muerte del paciente.
<b>Nivel II</b>	Riesgo alto. Los efectos adversos son graves, se puede generar falta de eficacia, prolonga la estancia hospitalaria. Se debe modificar la farmacoterapia.
<b>Nivel III</b>	Riesgo medio. Efectos adversos moderados o leves, pueden generar ineficacia terapéutica. Se debe modificar la farmacoterapia
<b>Nivel IV</b>	Riesgo bajo. Se consideran efectos adversos tolerables. No requieren intervención.

Las interacciones Farmacológicas pueden generar problemas en la terapia farmacológica global del paciente. Su conocimiento y detección





permite una actuación farmacéutica que mejora la calidad asistencial y puede aumentar la evidencia en ésta área del conocimiento.<sup>22</sup>

## **1.12 Leucemia.**

Es un tipo de neoplasia que se debe a la infiltración y acumulación de células hematopoyéticas en el organismo, lo cual lleva a un desequilibrio en la homeostasis, provocando así daños que pueden llegar a ser irreversibles y que pueden atentar contra la vida del paciente.<sup>1</sup>

### **1.12.1 Leucemia Linfoblástica Aguda**

La Leucemia Linfoblástica Aguda (también conocida como Leucemia Linfocítica Aguda), es el tipo de cáncer de mayor incidencia en los niños, principalmente en pacientes entre 1 y 5 años. Se trata de una enfermedad neoplásica que se debe a la mutación y proliferación excesiva de una célula hematopoyética progenitora, y de acuerdo a éste cáncer, las que se afectan son de estirpe linfoide. Al clasificarse como aguda hace referencia a que el tiempo de evolución es muy rápido, lo que conduce al paciente a la muerte si no es tratado a tiempo.<sup>1</sup>

La diferenciación del linaje hematopoyético se lleva a cabo en la médula ósea a partir de una célula pluripotencial, conocida como stemcell. Dependiendo de la estirpe a la que se diferenció, se dividen en células madre mieloide que da lugar a plaquetas, eritrocitos y mieloblastos; y células madre linfoide que se diferencian a linfocitos T, linfocitos B y Linfocitos cooperadores.

La leucemia linfoblástica puede afectar tanto linfocitos B como linfocitos T, es por eso que la French- American-British (FAB) las clasifica de la siguiente manera:





- ∅ Leucemia linfoblástica precursora aguda de células B.

En la mayoría de los casos infantiles, las células involucradas tienden a ser precursores de linfocitos B y producen en sangre periférica células pequeñas denominadas L1 (80%). Las células leucémicas son pequeñas, homogéneas, sin gránulos y con citoplasma escaso.

- ∅ Leucemia linfoblástica precursora aguda de células T.

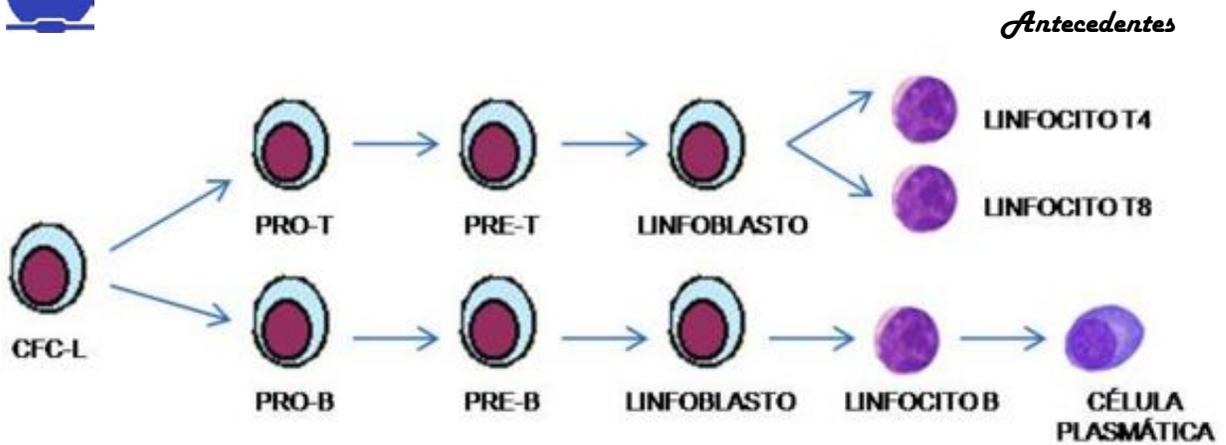
En la mayoría de los casos de adultos, las células involucradas tienden a ser precursores de linfocitos T y producen en sangre periférica células relativamente grandes (en comparación con un linfocito normal) denominadas L2. Al microscopio se observan blastocitos más grandes y homogéneos.

- ∅ Un tercer tipo de LLA involucra linfoblastos idénticos a las células del Linfoma de Burkitt, denominadas L3. Se caracteriza por blastocitos grandes y homogéneos con citoplasma abundante.

La OMS clasifica a las LLA de acuerdo al linfocito afectado y el grado de maduración del mismo, esto lo obtiene el médico mediante pruebas inmunofenotípicas. Cuando el afectado es el Linfocito B, los subtipos pueden ser Pro-B, Pre-B común y Pre-B. Mientras que para linfocitos T, los subtipos son Pro-T y Pre-T.

Los Linfocitos B llevan a cabo su proceso de maduración en el bazo, dividiéndose en dos etapas, una independiente de antígeno y otra dependiente. Por otra parte, la maduración del linfocito T se lleva a cabo en el timo, los cuales sufren un proceso de selección positiva/negativa para diferenciarse a linfocitos T4 y T8. En el siguiente diagrama se muestra el proceso de maduración de los linfocitos.





**Diagrama 7.** Proceso de maduración de los linfocitos B y T

◆ Causas.

No existen causas que por sí solas puedan conducir a la LLA, sin embargo existen factores que pueden favorecer a padecer ésta enfermedad. Por ejemplo:

- ⊗ Ambientales: como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki.
- ⊗ Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
- ⊗ Quimioterapia y radioterapia previas.
- ⊗ Algunos fármacos como la fenitoína.
- ⊗ Tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños, al igual que consumo materno de alcohol en el embarazo.
- ⊗ Dieta rica en nitratos.
- ⊗ Agentes infecciosos, sobre todo virales.<sup>20</sup>





◆ Manifestaciones Clínicas

Si bien los síntomas que presentan los pacientes con LLA, no son decisivos para un diagnóstico, se ha mostrado que un gran porcentaje cursan con éstos.<sup>21,22</sup>

Entre los más comunes son:

Fiebre y foco infeccioso en casi una tercera parte de los pacientes, además de adinamia, astenia, dolor muscular u óseo por infiltración a articulaciones y hueso, hepatomegalia, esplenomegalia, sangrado, cefalea, vómito, alteración de las funciones neurológicas, oliguria y anuria.

**1.12.1.1 Diagnóstico de LLA.**

Para el diagnóstico de ésta enfermedad, se realizan los siguientes estudios:

- ⊗ Radiografía de tórax para detectar crecimiento de ganglios, timo, presencia de masa mediastinal o derrame pleural.
- ⊗ Ultrasonografía para detección de hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- ⊗ Punción lumbar para extracción de líquido cefalorraquídeo y búsqueda de células blásticas.
- ⊗ Tomografía. Consiste en la utilización de rayos X para obtener imágenes del interior del cuerpo. Debido a que la leucemia por lo general no forma tumores, los estudios por imágenes no son tan útiles como lo son para otros tipos de cáncer, sin embargo éste estudio puede ayudar a detectar si los ganglios linfáticos u





órganos están agrandados. Generalmente no se necesita para diagnosticar la LLA, pero puede hacerse si el médico sospecha que están creciendo células leucémicas en un órgano específico como en el bazo.

- ⊗ Aspirado de médula ósea para el estudio morfológico de células de médula para su clasificación de acuerdo a la FAB (French-American-British,) para enfermedades hematológicas.
  - LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19).
  - LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.
  - LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8).

### **1.12.1.2 Epidemiología de LLA.**

En México la Leucemia es la neoplasia de mayor prevalencia en la población infantil de acuerdo a los datos obtenidos por el INEGI, siendo la primera causa de defunciones (30%), seguido por neoplasias retículoendoteliales (17.1%) y tumores en el Sistema Nervioso Central (11.9%).<sup>23</sup>

**Cuadro 17.** Casos de Cáncer en menores de 20 años, según el tipo histológico del tumor.

<b>Tipo Histológico</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
<b>Leucemia</b>	691	30
<b>Linfomas y Neoplasias retículo</b>	394	17.1

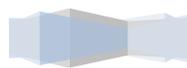




<b>endoteliales</b>		
<b>Tumores del Sistema Nervioso Central</b>	274	11.9
<b>Tumores del Sistema Nervioso Simpático</b>	79	3.4
<b>Retinoblastoma</b>	93	4.0
<b>Tumores renales</b>	137	5.9
<b>Tumores Hepáticos</b>	40	1.7
<b>Tumores óseos</b>	189	8.2
<b>Sarcomas de Tejidos Blandos</b>	158	6.9
<b>Tumores de Células germinales</b>	161	7.0
<b>Carcinomas y otras neoplasias epiteliales</b>	26	1.1
<b>Neoplasias inespecíficas</b>	61	2.6
<b>Subtotal</b>	2303	100.0
<b>Sin Diagnóstico</b>	1266	35.5
<b>Total</b>	3569	100.0

*Fuente: CENAVECE/DGAE/RCNA, 2005-2010*

En cuanto a la clasificación de Leucemias, la linfoide es la más común con el 81.3% de los casos. Presenta dos picos de incidencia en los grupos etarios entre 5 y 9 años de edad, y después de los 50 años, y de acuerdo a los datos obtenidos es más frecuente en pacientes masculinos.





### **1.12.1.3 Tratamiento de la LLA.**

Se pueden utilizar cuatro tipos de tratamiento, los cuales se mencionan a continuación:

- ⊗ Quimioterapia: consiste en el uso de fármacos cuyo mecanismo inhibe el crecimiento de células cancerígenas en torrente sanguíneo, los cuáles pueden ser administrados por vía oral o intravenosa que se conoce como quimioterapia sistémica, o bien administrada directamente en líquido cefalorraquídeo, es decir intratecal, o en alguna cavidad específica que se conoce como quimioterapia regional. De igual forma se puede aplicar quimioterapia combinada que es el uso de más de un medicamento.
- ⊗ Radioterapia: Es un tratamiento que se basa en la utilización de rayos X de alta energía para destruir células cancerosas o impedir su crecimiento.
- ⊗ Quimioterapia con trasplante de células madre: Tras la administración de dosis altas de medicamentos de quimioterapia, se administran al paciente células madre de la sangre o médula ósea de un donante sano mediante una infusión. Estas células reinfundidas maduran y restauran las células sanguíneas del paciente. Ésta técnica se usa prioritariamente en aquellos pacientes que han recaído.
- ⊗ Terapia dirigida: Es un tipo de tratamiento en el cual se emplean medicamentos encargados de atacar una célula en específico sin dañar los otros tipos de células sanguíneas. El medicamento de preferencia para éste tipo de leucemia, son los inhibidores de la enzima tirosina quinasa, ya que ésta enzima se encarga de





favorecer la maduración y diferenciación de células madre en blastocitos.

La quimioterapia divide en 3 fases:

- ∅ Inducción a la Remisión: la intención de ésta primer fase es la destrucción de las células leucémicas en sangre y médula ósea. La Leucemia entra en remisión.
- ∅ Consolidación/intensificación: comienza una vez que la leucemia está en remisión, es la segunda fase del tratamiento y consiste en la destrucción de las células malignas que quedan en el organismo que pueden generar recaída.
- ∅ Mantenimiento: es la tercera fase del tratamiento y consiste en destruir toda célula leucémica que aún quede en el organismo y pueda ser causante de la recaída. Usualmente se ocupan dosis de fármacos antineoplásicos menores a las empleadas en la fase de inducción a la remisión y consolidación.

#### ◆ Tratamiento Quimioterapéutico

El tratamiento de la LLA infantil, se divide en grupos de riesgo en lugar de estadios, para asignar el tratamiento más adecuado para el paciente.

- ∅ Riesgo estándar (bajo): incluye a los niños de 1 a 10 años de edad con un recuento de glóbulos blancos inferior a 50.000/ $\mu$ L en el momento del diagnóstico.
- ∅ Riesgo alto: incluye a los niños de 10 años o más, o a los niños con un recuento de glóbulos blancos de 50.000/ $\mu$ L o más en el momento del diagnóstico





De acuerdo al consorcio BFM (Berlín-Frankfurt-Münster), los fármacos empleados para el tratamiento quimioterapéutico en pacientes pediátricos de acuerdo a las fases se muestran en el siguiente Cuadro.

**Cuadro 18.** *Tratamiento Quimioterapéutico de acuerdo al tipo de Diagnóstico.*<sup>24</sup>

<b>LLA de riesgo bajo</b>	<b>LLA de riesgo habitual</b>	<b>LLA de alto riesgo</b>	<b>LLA de muy alto riesgo</b>
Vincristina	Prednisona	Vincristina	Dexametasona
L-Asparginasa	Vincristina	Prednisona	Vincristina
Metotrexato	Daunorrubicina	Etopósido	Arabinósido C
Hidrocloruro de metotrexato	Metotrexato	Metotrexato	Metotrexato
Ácido Folínico	L- Asparaginasa	Doxorrubicina	Hidrocloruro de metotrexato
	Hidrocloruro de metotrexato	Arabinósido C	6-mercaptopurina
	Citarabina	L- Asparaginasa	Daunorrubicina
	Ciclofosfamida	6-Mercaptopurina	L-Asparaginasa
	6-Mercaptopurina	Ciclofosfamida	Vincristina
	Arabinósido	Dexametasona	Ciclofosfamida
	Doxorrubicina	Ácido Folínico	Ácido Folínico
	Ácido Folínico		

◆ Ácido Folínico

El ácido folínico, también conocido como Leucovorina, es un derivado del ácido fólico. Éste contrarresta los efectos terapéuticos y tóxicos de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato, que actúan mediante la inhibición de la dihidrofolatoreductasa. Por el contrario, favorece los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas como el 5-





fluoracilo, que se metaboliza a fluorodeoxiuridilico, inhibidor de la timidilatosintasa, cuya función principal es la replicación del ADN.

◆ Ciclofosfamida

Es un antineoplásico del grupo de las mostazas nitrogenadas, se trata de un pro-fármaco que requiere de la activación de enzimas hepáticas, las cuales al reaccionar forman aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego acroleína y fosforamida. Actúa en la fase S del ciclo celular, éstas dos últimas sustancias son alquilantes del ADN, ya que actúan con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas formando puentes que impiden los procesos de transcripción y replicación.

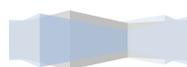
◆ Citarabina

También conocido como Ara-C, es un antineoplásico antimetabolito de la citidina. La citarabina forma citarabinatrifosfato, metabolito activo Ara-CTP, por la enzima desoxicitidinacinasasa. Éste metabolito disminuye la velocidad de elongación de la cadena de ADN, y también puede inhibir la transcriptasa inversa.

◆ Daunorrubicina

Es un antineoplásico, cuyo mecanismo de acción se basa en la intercalación entre las parejas de bases de ADN, promoviendo su deformación, además del bloqueo de la topoisomerasa II. Actúa principalmente sobre la fase S del ciclo celular y G2.

◆ Dexametasona





Su mecanismo se basa en la interacción con receptores citoplasmáticos. Es una hormona natural que previene o suprime la respuesta inmune e inflamatoria. Éste glucocorticoide penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos, que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos blanco, que son los responsables de la acción corticoide.

◆ Etopósido

El etopósido inhibe a la topoisomerasa II, lo cual resulta en el rompimiento de la cadena de ADN al no desenrollarse.

◆ Hidrocortisona

La hidrocortisona posee ambas acciones, mineralocorticoides y glucocorticoides. Las acciones antiinflamatorias de los corticoides se deben a sus efectos sobre las proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, colectivamente llamadas lipocortinas. Las lipocortinas, a su vez, controlan la biosíntesis de mediadores potentes de la inflamación, tales como prostaglandinas y leucotrienos, mediante la inhibición de la liberación de la molécula precursora del ácido araquidónico.

◆ L-Asparaginasa

La L-asparaginasa es una enzima de alto peso molecular obtenida comercialmente de la *Escherichia coli* que hidroliza la asparagina, la cual es indispensable para la célula ya que la desdobla en ácido aspártico y amoníaco. Las células son capaces de sintetizar asparagina, pero ciertas células malignas no. La L-asparaginasa interfiere en la síntesis proteica y también en la síntesis de DNA y RNA; parece ser ciclo celular





específica para la fase G1 de la división celular, además de poseer actividad inmunosupresora en animales. La L-asparaginasa es útil y necesaria para alargar el tiempo de remisión de la Leucemia Linfoblástica Aguda, principalmente en niños.

◆ Metotrexato

El metotrexato inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas. Algunas de estas reacciones afectan la proliferación celular, incluyendo la síntesis de ácido timidílico y de los precursores nucleótidos del DNA y RNA. La inhibición de la timidilato-sintasa es, quizás, el efecto más importante del metotrexato resultando en una inhibición de la síntesis del DNA. Los efectos inhibidores del metotrexato dependen de sus concentraciones intracelulares, y los tejidos con mayor metabolismo celular y crecimiento más rápido son los más afectados. Entre estos, se encuentran los tejidos neoplásicos, los folículos capilares, las células epiteliales del tracto digestivo y las células de la médula ósea. El metotrexato inhibe la proliferación celular en la fase S del ciclo celular. En dosis altas (> 30 mg/m<sup>2</sup>) el metotrexato inhibe las células en la fase S y hace más lenta la entrada desde G1 a S.

◆ Prednisona

La prednisona es uno de los corticoides más utilizados en la clínica. Se trata de un fármaco activo por vía oral que se metaboliza en el hígado a prednisolona, la forma activa. En comparación con la cortisona, la prednisona es unas cuatro veces más potente y muestra una duración de su acción intermedia entre la de la hidrocortisona y la dexametasona.





Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. La respuesta antiinflamatoria se debe a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, intermedido de la síntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas o los leucotrienos. En consecuencia, los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora

◆ Vincristina

La vincristina es un alcaloide natural de la vinca, la cual se une a las unidades alfa y beta de la tubulina, inhibiendo la polimerización para formar los microtúbulos, y favorece la disolución de los ya existentes, deteniendo la mitosis celular debido a que no se forma el huso mitótico. El momento de máxima sensibilidad celular a la exposición de los alcaloides de la vinca es la fase M del ciclo celular.

◆ 6-Mercaptopurina

La 6-mercaptopurina es un profármaco inactivo el cual actúa como antagonista de la purina, pero requiere una respuesta celular y anabolismo intracelular de nucleótidos de tioguanina para generar citotoxicidad. Los metabolitos de la mercaptopurina inhiben la síntesis del "novo" de purina y las interconversiones de sus nucleótidos. Los nucleótidos de tioguanina también son incorporados a los ácidos nucleicos y esto contribuye a los efectos citotóxicos del fármaco. La 6-mercaptopurina es convertida dentro de los nucleótidos de tioguanina



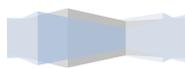


activos por la enzima hipoxantinaguaninafosforribosiltransferasa. La conversión de la 6-mercaptapurina en los nucleótidos de tioguanina activo, es un proceso gradual, vía ácido tiinosínico. La 6-mercaptapurina también puede sufrir metilación por la enzima tiopurinametiltransferasa del nucleótido S-metilado, el cual es también citotóxico.

◆ Filgrastim

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glicoproteína implicada en la regulación y producción de neutrófilos en respuesta a las necesidades de defensa del huésped. El filgrastim tiene la misma actividad biológica que el G-CSF nativo. El factor estimulante de los granulocitos actúa sobre un receptor específico situado en las células progenitoras hematopoyéticas y en los neutrófilos maduros. La administración de un G-CSF exógeno aumenta la producción de neutrófilos por la médula ósea sin aumentar el número de basófilos, eosinófilos o monocitos.

Cabe señalar que todos estos fármacos descritos con anterioridad, forman parte del cuadro básico de medicamentos para el tratamiento de LLA en el INP.





# ***CAPÍTULO II***

**.**

# ***MATERIAL***

# ***Y***

# ***MÉTODOS***





## **2 MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó la evaluación de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda. El presente proyecto se desarrolló en la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

### **2.1 Diseño Experimental.**

Se trata de un estudio de cohorte, descriptivo, observacional longitudinal y ambispectivo. Cuyo objetivo es la evaluación e identificación de PRM, RMN, RAM, IF y EM asociados a la farmacoterapia empleada en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA mediante la revisión de sus respectivos expedientes clínicos.

### **2.2 Criterios de Inclusión.**

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad diagnosticados con LLA y atendidos en el INP en el periodo comprendido de enero 2014 a enero 2015, sexo masculino o femenino, hospitalizados o ambulatorios y con expediente clínico completo.

### **2.3 Criterios de Exclusión.**

Pacientes pediátricos que no fueron diagnosticados en el INP o que su expediente clínico se encontrara incompleto o no disponible al momento de su revisión.





## 2.4 Metodología

- ⊗ Se solicitó un listado al archivo general del INP de pacientes pediátricos diagnosticados con LLA y que recibieron tratamiento en el INP en el periodo comprendido de enero 2014 a enero 2015.
- ⊗ Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión establecidos para el proyecto, se capturaron en una base de datos y se procedió a solicitar sus expedientes clínicos.
- ⊗ Se diseñaron los formatos necesarios para detección de PRM, RNM, RAM, IF y EM
- ⊗ Se revisó y capturó la información del paciente y de la terapia recibida para el llenado adecuado del formato de acuerdo con lo establecido en el método Dáder para el SFT y poder elaborar el estado de situación del paciente (anexo 1). Se recaudó la siguiente información:
  - Información General: nombre, número de expediente, edad, procedencia, sexo, estura, peso, IMC.
  - Métodos de Diagnóstico: Estudios de laboratorio, estudios genéticos para determinar la presencia de translocación de cromosomas, AMO.
  - Diagnóstico del paciente
  - Enfermedades concomitantes
  - Fármacos utilizados en la quimioterapia del paciente
  - Fármacos concomitantes
- ⊗ Se detectó la presencia de PRM de acuerdo al anexo 2 y los RNM de acuerdo al anexo 3.
- ⊗ Basándose en el anexo 1, se identificó la presencia de SRAM, las cuáles de acuerdo a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2012 se



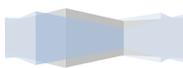


## *Material y métodos*

clasificaron por severidad, causalidad y órganos afectados con ayuda del anexo 4.

- ⊗ Las SRAM se reportaron de acuerdo al formato de notificación de RAM propuesto por la COFEPRIS (anexo 5).
- ⊗ Se capturó la información necesaria relativa a la farmacoterapia en una base de datos previamente diseñada.
- ⊗ Mediante la revisión de las bases de datos Micromedex y Up To Date se identificaron las IF y se realizó una clasificación de acuerdo al formato diseñado (anexo 6).
- ⊗ Con ayuda del formato (anexo 7) se detectaron y clasificaron los EM de acuerdo a lo propuesto por Ruiz-Jarabo 2008.
- ⊗ Mediante una base de datos con la información recabada, se realizó y aplicó estadística tanto descriptiva como inferencial y los datos se presentan en tablas y gráficas.

En el siguiente Diagrama de flujo se muestra la metodología que se llevó a cabo para el presente proyecto.



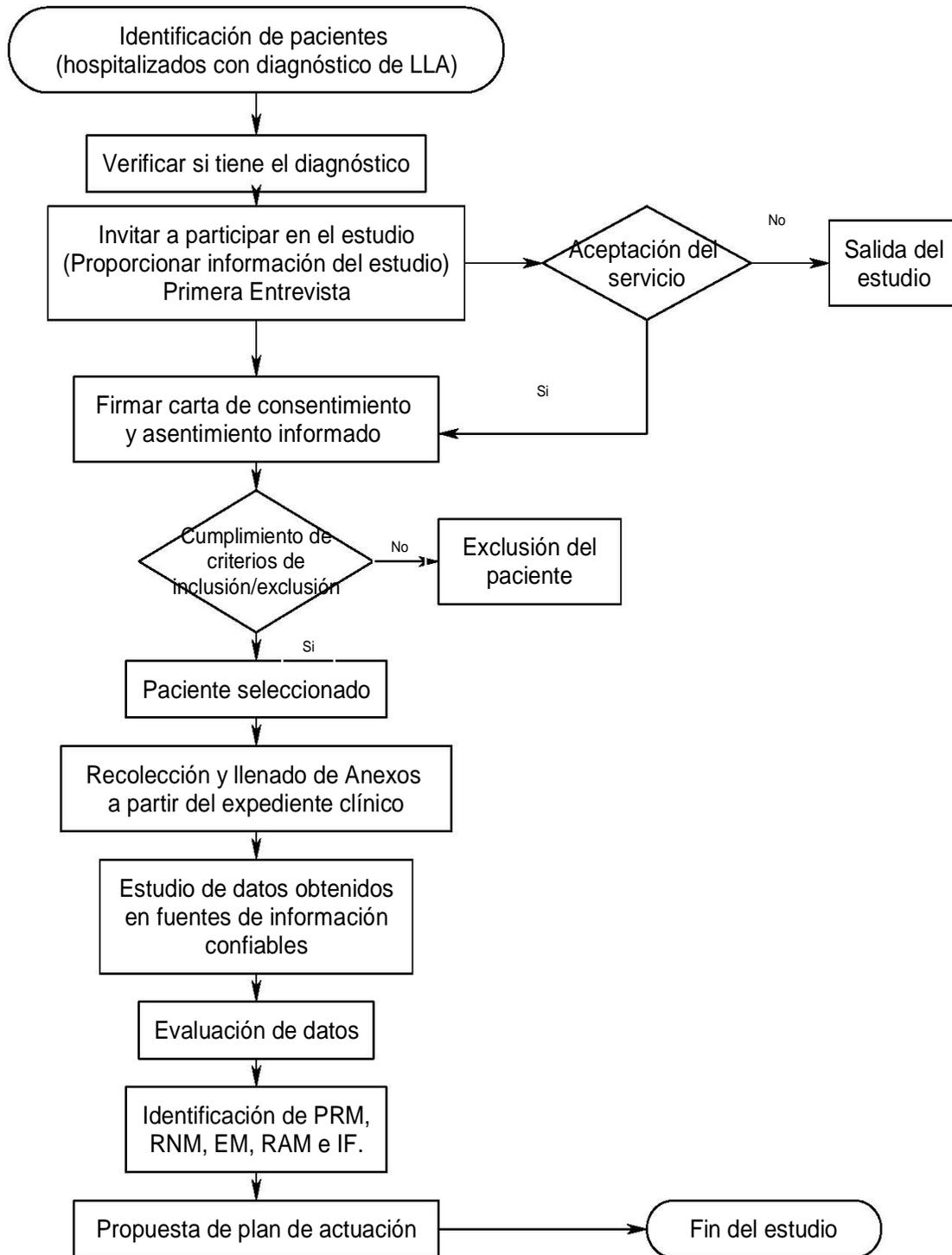


Diagrama 8. Diagrama de flujo de SFT de acuerdo a la metodología





# ***CAPÍTULO III.***

# ***RESULTADOS Y***

# ***ANÁLISIS***

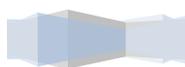


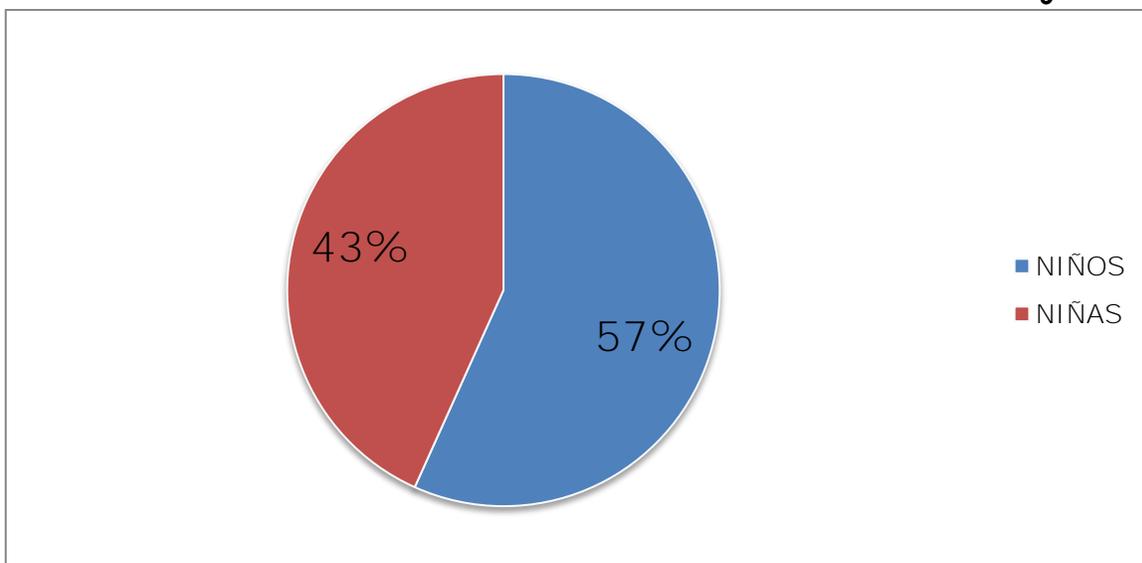


### **3 RESULTADOS Y ANÁLISIS**

#### **3.1 Datos demográficos de los pacientes**

Se realizó el Seguimiento Farmacoterapéutico de 106 pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda. Debido a que dos pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión porque sus expedientes no estuvieron disponibles, no se incluyeron, por lo tanto el total de pacientes evaluados fueron 104. Del total, 45 de ellos fueron niñas y 59 niños, como se presenta en la gráfica 1. Se puede observar en particular en este estudio, que la incidencia de la enfermedad es ligeramente mayor en los pacientes del género masculino. Se analizó la quimioterapia empleada para cada paciente, la cual consistía principalmente de los siguientes fármacos: Vincristina (VIN), Prednisona (PRD), L-asparaginasa (L-AS), Daunorrubicina (DAU), Dexametasona (DEX), Ciclofosfamida (CFM), Citarabina (CIT), Metotrexato (MET), 6-Mercaptopurina (6-MER), Hidrocortisona (HCT), Ácido Folínico (AC.F), Ondasetrón (OND), Etopósido (ETO), Filgrastim (FIL).



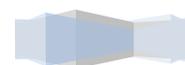


**Grafica 1.** Distribución de pacientes pediátricos incluidos en el estudio, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Como ya se mencionó anteriormente, la Leucemia Linfoblástica Aguda es la proliferación incontrolada de linfocitos tipo B, T o cooperadores. A continuación se muestra una tabla con la frecuencia de los casos clasificados por el subtipo de LLA.

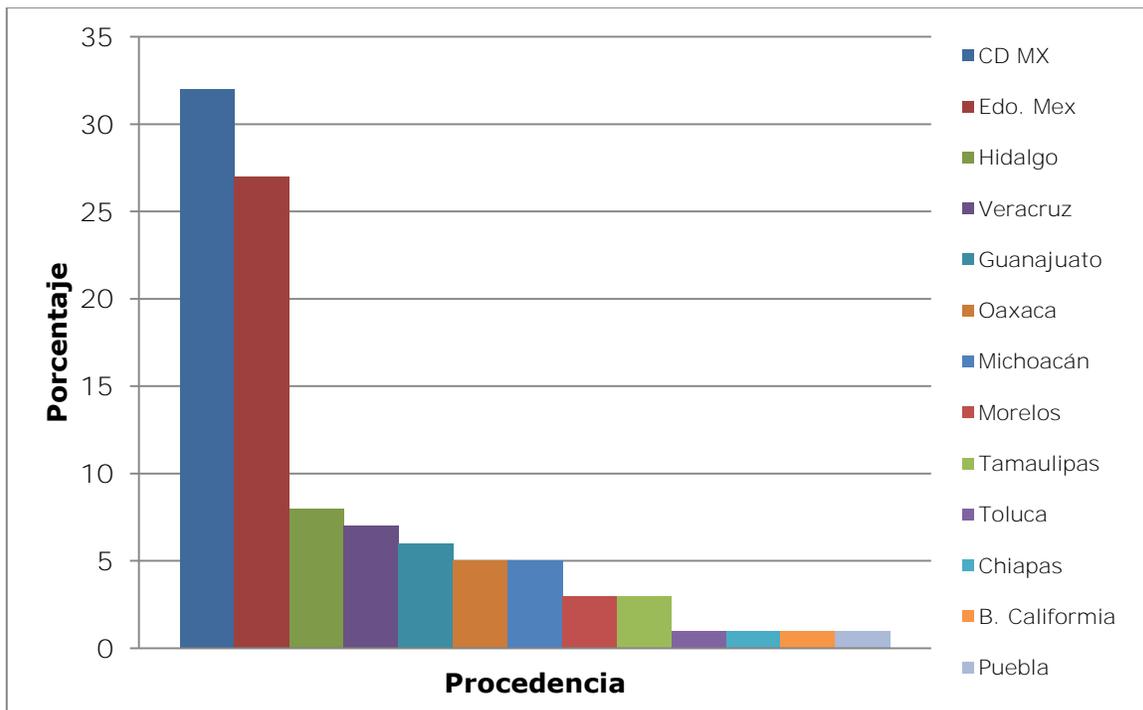
**Tabla 1.** Distribución de casos respecto al diagnóstico, por subtipo de LLA.

Diagnóstico	No de casos	
	Niños	Niñas
<b>LLA pre B Riesgo Alto</b>	39	23
<b>LLA pre B Riesgo Habitual</b>	15	19
<b>LLA cel-T Riesgo Alto</b>	2	1
<b>LLA cel-B Riesgo Alto</b>	1	1
<b>LLA cel-B Riesgo Habitual</b>	1	0
<b>LLA cel-T Riesgo Habitual</b>	1	0
<b>LLA bifenotípica Riesgo Alto</b>	0	1



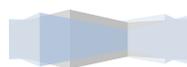


El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel que atiende a pacientes de toda la república mexicana. Sin embargo en el presente estudio la mayor población atendida fue de la Ciudad de México (21 casos), Estado de México (18 casos), Veracruz (5 casos), Hidalgo (5 casos) y Guanajuato (4 casos). En la gráfica 2 se muestra la distribución de los pacientes con diagnóstico de LLA según el estado de procedencia, observando que la mayoría son del centro de la República.



**Gráfica 2.** Distribución de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA por lugar de procedencia.

Como ya se había mencionado anteriormente, uno de los factores que puede aumentar el riesgo para el desarrollo de LLA, es tener como diagnóstico concomitante, Síndrome de Down, de acuerdo a lo especificado en la literatura. Del total de pacientes estudiados, únicamente se encontraron 3 casos de niños con Síndrome de Down (3 niños y ninguna niña).



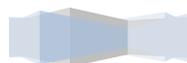


Otro de los factores determinantes para la LLA es la presencia del cromosoma Philadelphia. Sin embargo en los expedientes clínicos del estudio no se especificó si se realizó la prueba para determinar esta translocación, y de los que se reportaron, únicamente la prueba dio positiva para un 6.7% que corresponde a 7 casos. El gen aberrante BCR-ABL generado por ésta translocación en el cromosoma 22, aumenta la actividad de tirosina cinasa, la cual tiene funciones mediadoras en la regulación del ciclo celular, provocando un trastorno proliferativo clonal.

Otro de los factores de riesgo asociados a la LLA, es el grupo etario al que pertenecen. En la tabla 2 se muestra la frecuencia de LLA respecto a la edad del paciente. El rango de edad de los pacientes incluidos se encuentra entre los 3 y 18 años, por los que están distribuidos entre los grupos etarios de preescolares, escolares y adolescente. Cabe recordar que uno de los requisitos para la clasificación de riesgo del diagnóstico, está basado en la edad del paciente. Si el niño es adolescente es más difícil su tratamiento porque requieren de la prescripción de mayor número de fármacos, y por ello se clasifica como de riesgo alto, comparados con los niños en edad preescolar y escolar.

**Tabla 2.** *Distribución de pacientes pediátricos de acuerdo al grupo etario perteneciente.*

<b>Grupo etario</b>	<b>Número de Pacientes</b>
Neonato o Recién Nacido (0-1 mes)	0
Lactante Menor (1mes y 1 día- 11 meses)	0
Lactante Mayor ( 1año – 1año y 11m)	0
Preescolar (2 años- 6 años)	35
Escolar (7 años-11 años)	43
Adolescente (12 años- 18 años)	28





### 3.2 Clasificación de PRM

De acuerdo a lo establecido en el Tercer Consenso de Granada, un Problema Relacionado con los Medicamentos es un elemento del proceso que puede dar lugar a un Resultado Negativo asociado a la Medicación.

Tras la revisión de los expedientes clínicos de los 104 pacientes, se encontraron distintos PRM, los cuales se enlistan a continuación:

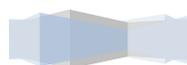
**Tabla 3.** Principales PRM identificados en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el INP.

PRM	Número de casos	Porcentaje (%)
Errores de prescripción	2196	89.2
Interacciones Farmacológicas	209	8.5
Datos incompletos del paciente	39	1.6
Duplicidad del tratamiento	17	0.7
<b>Total</b>	<b>2461</b>	<b>100</b>

El mayor porcentaje de PRM corresponde a errores de prescripción debido a que falta información respecto a la dosis, vía de administración, o frecuencia.

### 3.3 Clasificación de RNM.

Los Resultados Negativos asociados a la Medicación se clasifican de acuerdo a la necesidad, efectividad y seguridad. Después de una revisión exhaustiva de la información en los expedientes clínicos, se encontró que los RNM de mayor relevancia fueron aquellos que están asociados a la seguridad. Esto debido a que se identificó un gran

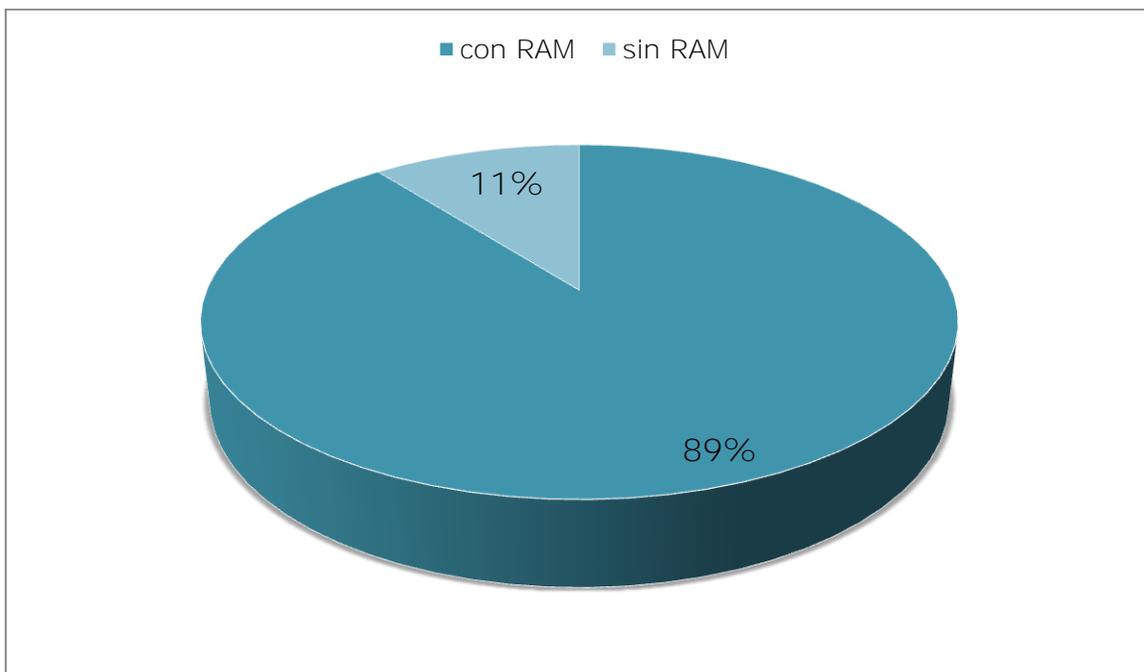




número de Interacciones Farmacológicas y Errores asociados a la Medicación, los cuáles se describen a detalle más adelante.

### **3.4 Clasificación de RAM.**

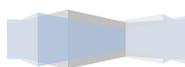
De 104 pacientes evaluados, 93 presentaron SRAM. En promedio, cada paciente presentó de 2 a 3 RAM, teniendo al final, un total de 212 casos de SRAM (gráfica 3). Se determinó la relación causal de las SRAM con el medicamento recibido mediante el Algoritmo de Naranjo para su posterior clasificación.



**Gráfica 3.** Frecuencia de pacientes que presentaron RAM.

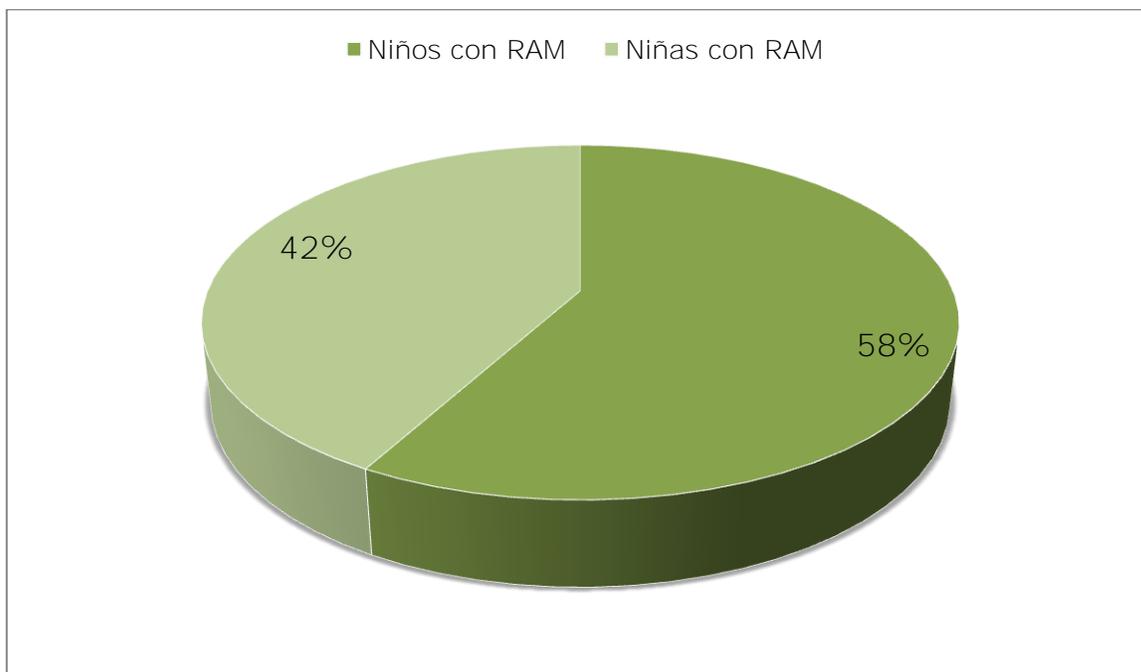
#### **3.4.1 Factores para el desarrollo de RAM.**

De estos 93 casos de pacientes que presentaron RAM, se encontró que 54 de ellos fueron niños y 39 niñas. Esto muestra una ligera tendencia a que los varones presenten más RAM, sin embargo no se puede





considerar una diferencia significativa, ya que es proporcional a la cantidad de pacientes que ingresaron de acuerdo al género.



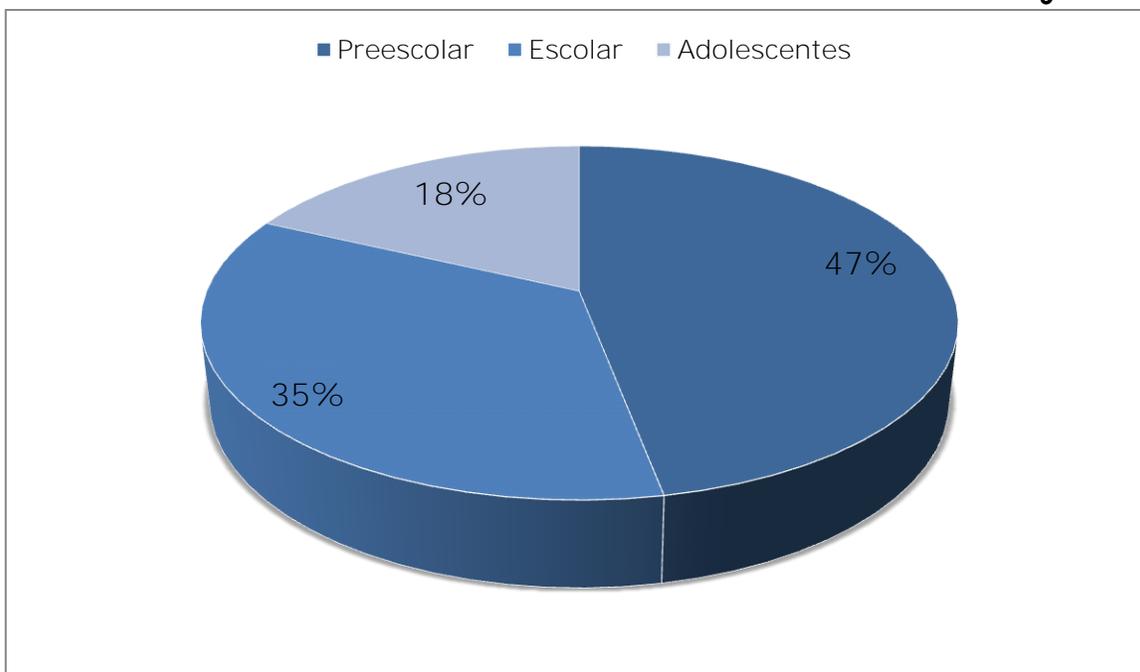
**Gráfica 4.** Distribución por género de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que presentaron RAM.

Existen varios factores que pueden ser determinantes para que el paciente presente RAM, entre los cuales están:

- ∅ Ser pacientes pediátricos.
- ∅ Diagnóstico, ya que es importante recalcar que los pacientes con Leucemia, se encuentran inmunocomprometidos.
- ∅ El empleo de politerapia para el tratamiento de LLA
- ∅ La presencia de enfermedades concomitantes.

Por grupo etario, el mayor porcentaje de pacientes que presentaron RAM fueron los niños de edad escolar (7- 12 años), seguido por los niños de edad preescolar (2-6 años), y finalmente los adolescentes (13 años-18 años).

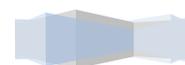




**Gráfica 5.** Distribución por grupo etario de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que presentaron RAM.

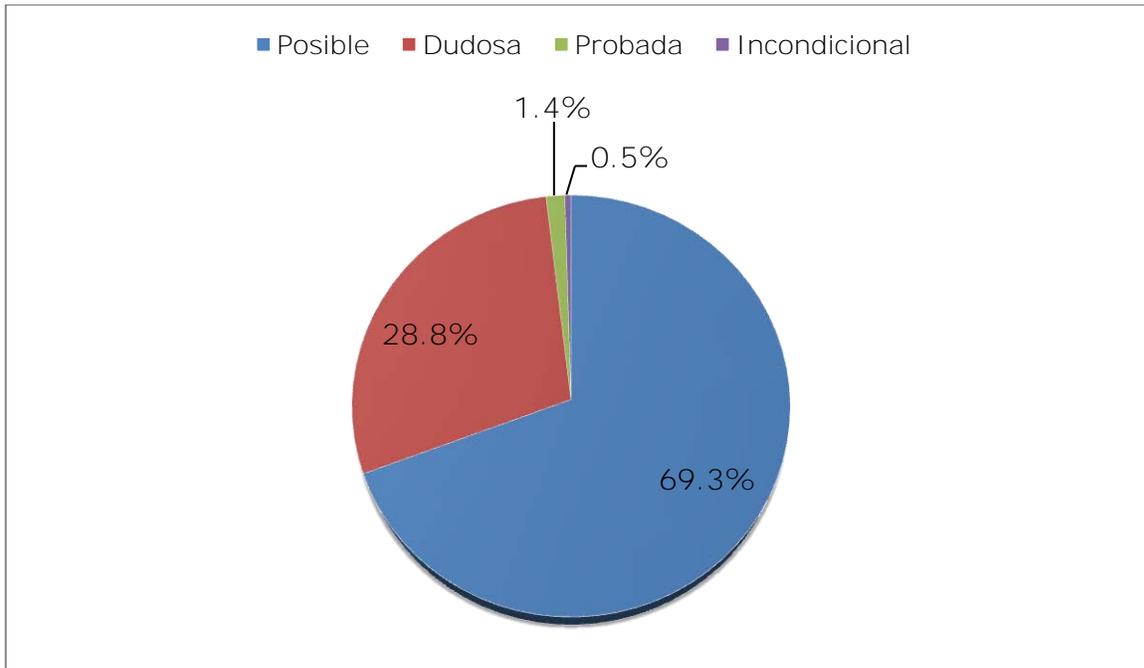
### 3.4.2 Clasificación de RAM por Causalidad y Severidad

La NOM-220-SSA1-2012 de Instalación y operación de la farmacovigilancia<sup>21</sup> establece los criterios para la clasificación de las RAM encontradas en los pacientes. Mediante la aplicación del Algoritmo del Naranja, se identificaron y clasificaron las SRAM, obteniendo un total de 3 casos de RAM Probadas, 147 casos de RAM Posibles, 61 casos de RAM Dudosas y un caso de RAM incondicional. El mayor porcentaje de RAM correspondieron a la categoría de posibles, lo cual indica que estos eventos se presentaron en un tiempo razonable después de la administración del fármaco, sin embargo puede deberse a la patología del paciente o enfermedades concomitantes, y que no en todos los casos la información es clara acerca de la suspensión del tratamiento. Gran parte de las RAM se clasificaron como dudosas, esto quiere decir que existe una gran posibilidad de que estos eventos adversos se presenten



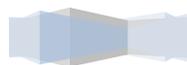


por la patología o enfermedades concomitantes, sin embargo no se descarta la posibilidad de que haya sido por el medicamento empleado, por lo que es de importancia mantener en vigilancia al paciente.



**Gráfica 6.** Frecuencia de RAM de acuerdo a la causalidad

Se identificaron 212 RAM en total, las cuales se clasificaron de acuerdo a la severidad, encontrando que el 72.2% de las RAM corresponden a moderadas. Éstas requirieron la intervención del médico tratante, y la modificación del tratamiento farmacoterapéutico, además de la adición de otros medicamentos para tratar estos eventos, y en algunos casos, estas RAM generaron la reducción de las actividades habituales del paciente e incluso pusieron en riesgo su salud. El 19.3% de las RAM fueron evaluadas como leves, ya que no interferían con las actividades habituales del paciente, y no fue necesaria la suspensión del medicamento que posiblemente la causó. Por último, el 8.5% restante

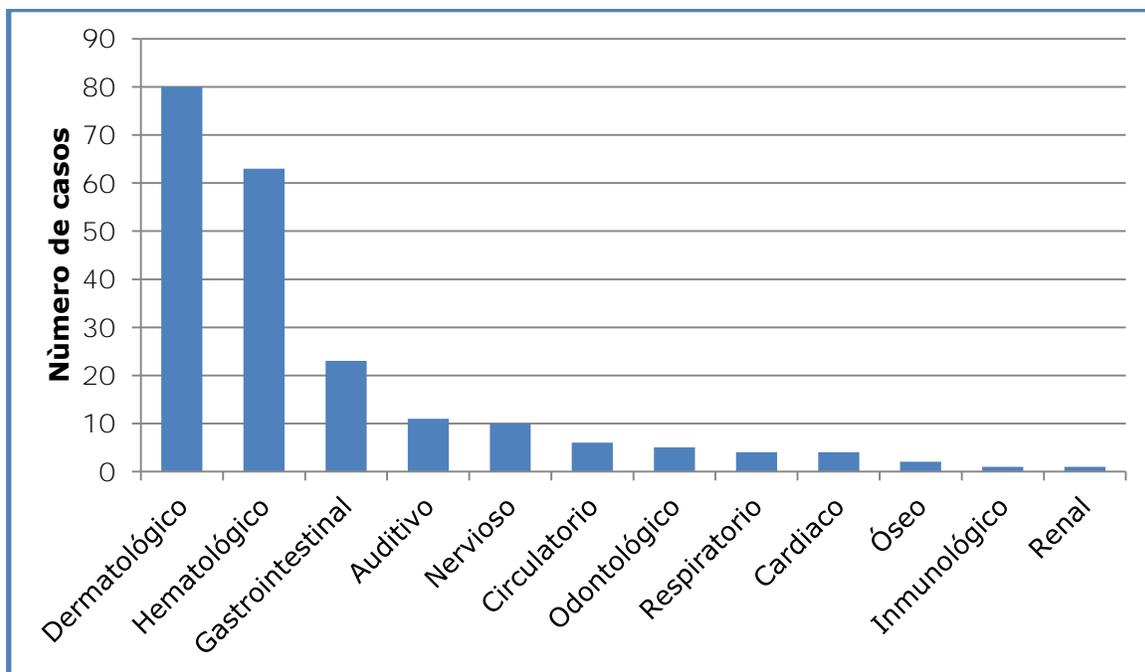




se clasificaron como graves, ya que éstas pusieron en riesgo la vida del paciente, además de complicar la condición del paciente ocasionando que se prolongara la estancia hospitalaria.

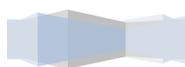
### 3.4.3 Clasificación de RAM por órganos y sistemas afectados.

El sistema más afectado por los medicamentos empleados en la quimioterapia de pacientes con LLA, es el dermatológico. El 37.7% de las RAM reportadas afectan éste sistema, seguido por el hematológico con el 29.7% y el gastrointestinal con el 10.8%. En la Gráfica 7, se muestran los principales órganos y sistemas afectados por las RAM.



**Gráfica 7.** Distribución de frecuencia de órganos y sistemas afectados por la presencia de RAM.

Como se puede apreciar en la gráfica anterior, el principal sistema afectado fue el dermatológico, presentando 80 casos de RAM, de los cuales, 59 corresponden a reportes de mucositis oral y/o perianal. Esta





se considera de severidad moderada, debido a la interferencia con las actividades habituales del paciente e incluso la administración de más medicamentos para contrarrestar estos síntomas.

El sistema hematológico (63 casos) fue el segundo más afectado después del dermatológico, siendo la neutropenia, la RAM de mayor frecuencia con 60 casos. Esta reacción es un poco predecible, debido a que los fármacos empleados intervienen con la fase celular, sin embargo no es específico para que se ataquen únicamente células linfoides, y puede afectar la proliferación de otro tipo de células hematopoyéticas.

Es importante por ello el monitoreo continuo de los fármacos que se están empleando en el paciente, ya que de no hacerse, puede complicarse la salud del paciente, ocasionando así, en vez de resultados positivos, más problemas de salud que incluso pueden poner en riesgo la vida del paciente si no se atienden a tiempo.

#### **3.4.4 Principales fármacos causantes de las RAM.**

Uno de los fármacos de primera elección para el tratamiento de pacientes con LLA es el metotrexato, debido a su efectividad. Éste fármaco actúa mediante la inhibición de la enzima dihidrofolatoreductasa, encargada de la formación de tetrahidrofolato a partir de ácidofólico. El tetrahidrofolato es un cofactor de gran importancia para la transferencia de carbono en diversas reacciones que afectan la proliferación celular. Sin embargo éste medicamento puede ser causante de gran cantidad de RAM de importancia clínica por su estrecha ventana terapéutica y la interacción farmacológica con otros medicamentos que se emplean en conjunto con éste, entre las RAM más destacadas están: Neutropenia, mucositis, otitis e insuficiencia respiratoria siendo las más comunes. Sin embargo, para cada paciente,



es necesario realizar una valoración riesgo-beneficio del uso de éste fármaco, ya que si se monitorea adecuadamente, puede conllevar a una respuesta terapéutica positiva que favorecerá al paciente.

A continuación se muestra una tabla con la relación de los medicamentos empleados en la quimioterapia, y las principales RAM, el número de casos presentados, y su clasificación de acuerdo a la causalidad.

**Tabla 4.** Frecuencia de RAM clasificadas por medicamento y relación causal.

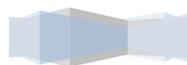
Medicamento	RAM	Número de casos			
		Probada	Posible	Dudosa	Incondicional
<b>6-mercaptopurina</b>	Mucositis			4	
<b>Ciclofosfamida</b>	Dermatosis		1		
	Colitis Neutropénica		1	1	
	Sepsis			2	
<b>Citarabina</b>	Dermatosis		1		
	Neutropenia			1	
	Colitis neutropenica			1	
	Sepsis			1	
<b>Daunorrubicina</b>	Mucositis			1	
	Taquicardia		2		
<b>Dexametasona</b>	Dermatosis		1		
<b>Etopósido</b>	Neutropenia			2	
	Sepsis			1	
<b>Hidrocortisona</b>	Pancreatitis		1	1	
<b>L-asparaginasa</b>	Quemadura			1	
	Dermatosis	1	3		
	Mucositis		1	1	
	Pancreatitis		5	1	
	Plaquetopenia		1		
<b>Metotrexato</b>	Dermatosis		1		
	Neutropenia		42	6	
	Mucositis	1	44	2	

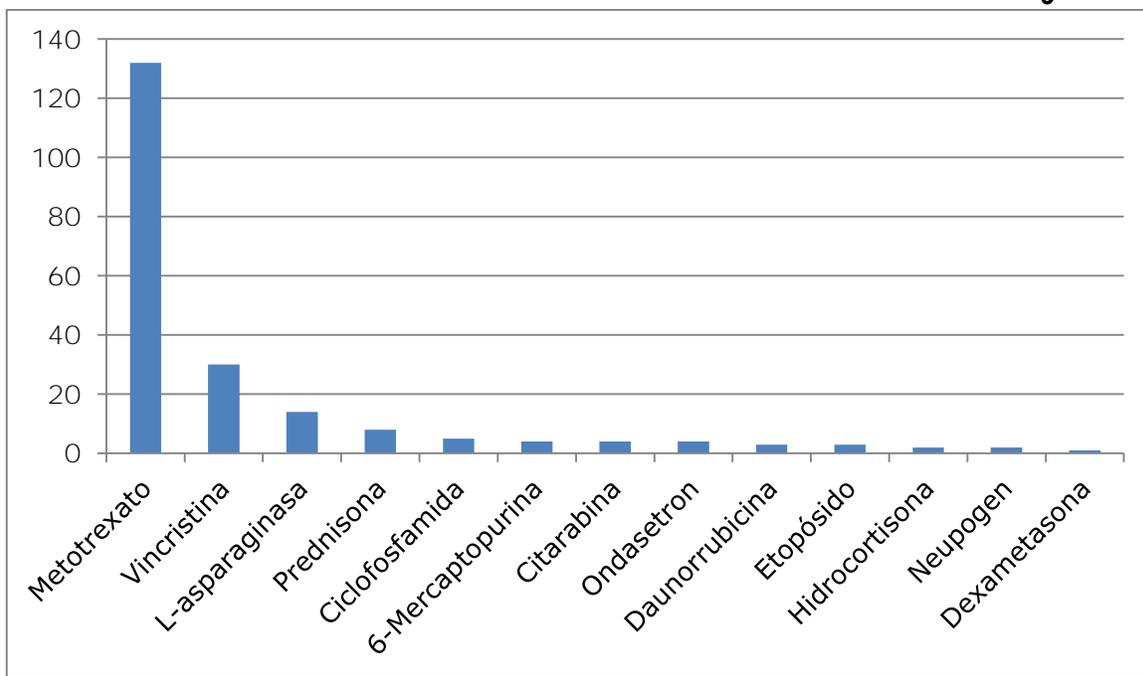


*Resultados y Análisis*

	Desnutrición		3	4	
	Insuficiencia Respiratoria		2	2	
	Otitis media aguda		6	5	
	Herpes Zoster			1	
	Caries			2	
	Edema		1		
	Sepsis			1	
	Insuficiencia Renal			1	
	Gingivitis		1		
	Pancitopenia			2	
	Hepatoesplenomegalia		2		
	Mielitis transversa		1		
	Dolor óseo		1		
	Hepatotoxicidad		1		
<b>Ondasetron</b>	Cefalea			1	
	Estreñimiento		1		
	Dolor abdominal			1	
	Hepatoesplenomegalia		1		
<b>Prednisona</b>	Neutropenia		4	2	
	Pancreatitis		1		
	Cefalea		1		
<b>Vincristina</b>	Dermatosis		5		
	Neutropenia			1	
	Mucositis		1	3	1
	Caries			2	
	Cefalea		2	2	
	Estreñimiento		1		
	Taquicardia	1	1		
	Celulitis		4	2	
	Neuropatía		2	1	
	Dolor óseo		1		
<b>TOTAL DE CASOS</b>		<b>3</b>	<b>147</b>	<b>59</b>	<b>1</b>

Para esclarecer la frecuencia de RAM por la farmacoterapia empleada en los pacientes, se presenta la siguiente gráfica.





**Gráfica 8.** Distribución de frecuencia de medicamentos que presentan RAM.

En la siguiente Tabla, se muestra la cantidad de pacientes que tomaba cada uno de los medicamentos mencionados en la Gráfica 8.

**Tabla 5.** Frecuencia de pacientes prescritos con cada uno de los medicamentos.

Medicamento	Pacientes prescritos con el medicamento
Metotrexato	97
Vincristina	81
L-asparaginasa	39
Prednisona	65
Ciclofosfamida	15
6-mercaptapurina	40
Citarabina	81
Ondasetrón	98
Daunorrubicina	40
Etopósido	18
Hidrocortisona	91
Filgastrim	24
Dexametasona	51





### 3.5 Interacciones farmacológicas.

No se encontró en la literatura el reporte de interacciones importantes con alimentos, sin embargo si se encontraron interacciones de severidad importante o moderada con medicamentos diferentes a los empleados en la quimioterapia.

**Tabla 6.** Principales interacciones fármaco-fármaco con medicamentos que no pertenecen al esquema de quimioterapia antineoplásica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.

<b>Interacción Fármaco-Fármaco</b>	<b>Severidad</b>	<b>Causas</b>
Fluconazol + vincristina	Importante	Incrementa las concentraciones plasmáticas de Vincristina.
Alopurinol + ciclofosfamida	Importante	Toxicidad por Ciclofosfamida (nausea, vómito).
Omeprazol + Metotrexato	Importante	Aumenta riesgo de toxicidad por Metotrexato.
Naproxeno + Metotrexato	Importante	Aumenta riesgo de toxicidad por Metotrexato.
Ibuprofeno + Metotrexato	Importante	Aumenta riesgo de toxicidad por Metotrexato.
Diclofenaco + Metotrexato	Importante	Aumenta riesgo de toxicidad por Metotrexato.
Tramadol + Ondasetrón	Moderada	Disminuye efectividad terapéutica del tramadol.

De acuerdo a lo que se encontró en las bases de datos de Micromedex y Up To Date, se clasificaron las interacciones fármaco-fármaco de mayor





importancia respecto a los medicamentos que no pertenecen al esquema de quimioterapia antineoplásica, siendo las interacciones más frecuentes con medicamentos tipo AINE. Esto es de gran importancia, ya que como se mencionó con anterioridad, el metotrexato es uno de los fármacos con mayor número de RAM identificadas en este estudio, siendo en su mayoría esperadas ya que están reportadas, pero muchas de ellas se deben a que se alcanzaron concentraciones plasmáticas elevadas, y los fármacos tipo AINE son altamente prescritos en los pacientes con LLA.

Así mismo, a continuación se mencionan las interacciones fármaco-fármaco respecto a los medicamentos empleados para la quimioterapia de los pacientes pediátricos con LLA.

**Tabla 7.** Principales interacciones fármaco-fármaco de medicamentos empleados en la quimioterapia del paciente pediátrico con diagnóstico de LLA.

<b>Interacción Fármaco-Fármaco</b>	<b>Severidad</b>	<b>Causas</b>
Filgastrim + Vincristina	Importante	Puede generar neuropatía.
Asparaginasa + Vincristina	Importante	Incrementa riesgo por toxicidad.
Dexametasona + Vincristina	Importante	Disminuye concentraciones plasmáticas de Vincristina.
Asparaginasa + Prednisona	Importante	Aumenta riesgo por toxicidad..
Metotrexato + asparaginasa	Importante	Puede disminuir actividad antineoplásica del metotrexato.
Ondasetron +	Moderada	Disminuye concentración de

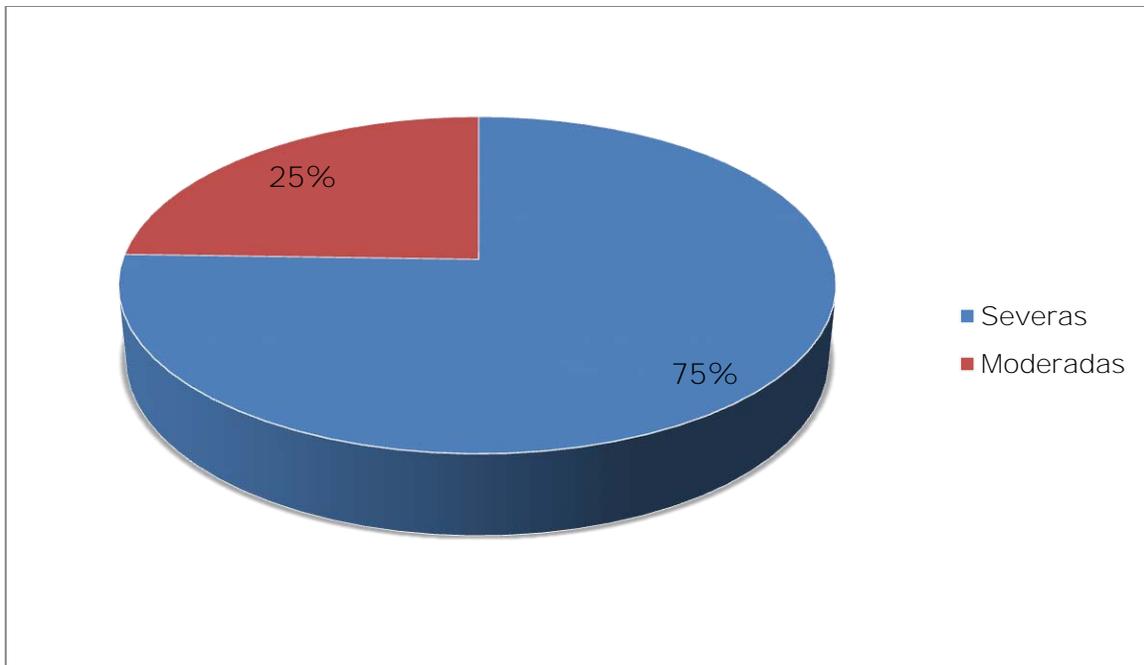


Ciclofosfamida		Ciclofosfamida.
6-mercaptopurina + metotrexato	Moderada	Aumenta probabilidad de concentraciones tóxicas de 6-mercaptopurina.

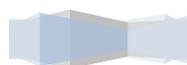
Se identificaron 209 Interacciones Farmacológicas, las cuales fueron clasificadas de acuerdo a su severidad tomando en cuenta lo descrito en la base de datos Micromedex:

- ⊘ Leves
- ⊘ Moderadas
- ⊘ Severas (importantes)

de las cuales 157 corresponden a severas (importancia clínica), mientras que 51 fueron de severidad moderada. Ninguna fue considerada como leve.



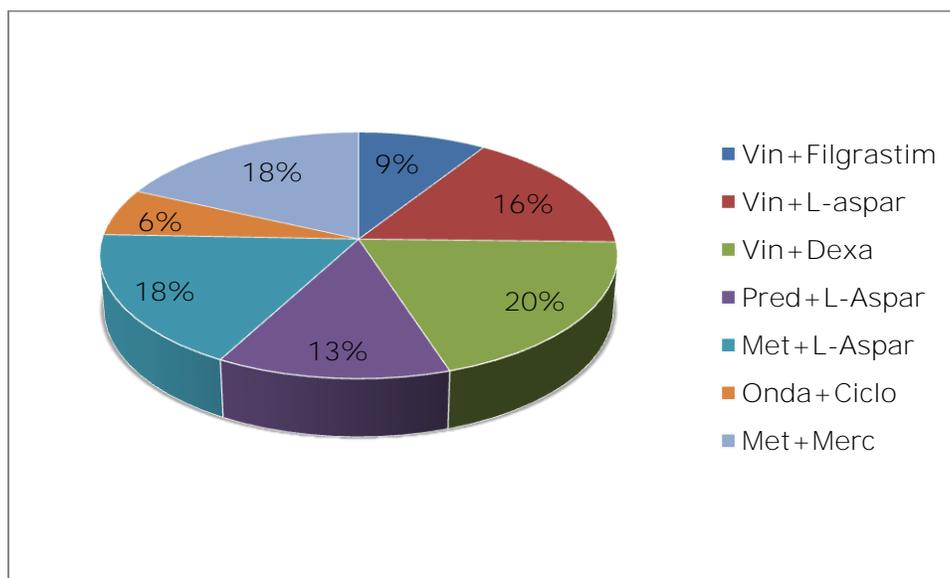
**Gráfica 9.** Frecuencia de las IF clasificadas por severidad, las cuales se presentaron en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.





Es importante señalar que las IF en su mayoría resultaron severas, sin embargo esto también se debe al tipo de medicamentos que son empleados para la quimioterapia.

En el siguiente gráfico se señala la cantidad de casos de IF encontradas en los pacientes. La principal fue Vincristina-Dexametasona, la cual disminuye la concentración plasmática de vincristina, ocasionando la ineffectividad del medicamento. Sin embargo no hay diferencia significativa entre el número de casos encontrados para cada IF, por lo que se le debe prestar igual atención a todas las posibles interacciones y las consecuencias que éstas pudieran ocasionar. (Gráfica 10)



**Gráfica 10.** *Distribución de frecuencias de IF*

En función a la evidencia, el 100% de las IF fueron clasificadas como bien documentadas, debido a que están referenciadas en estudios clínicos.



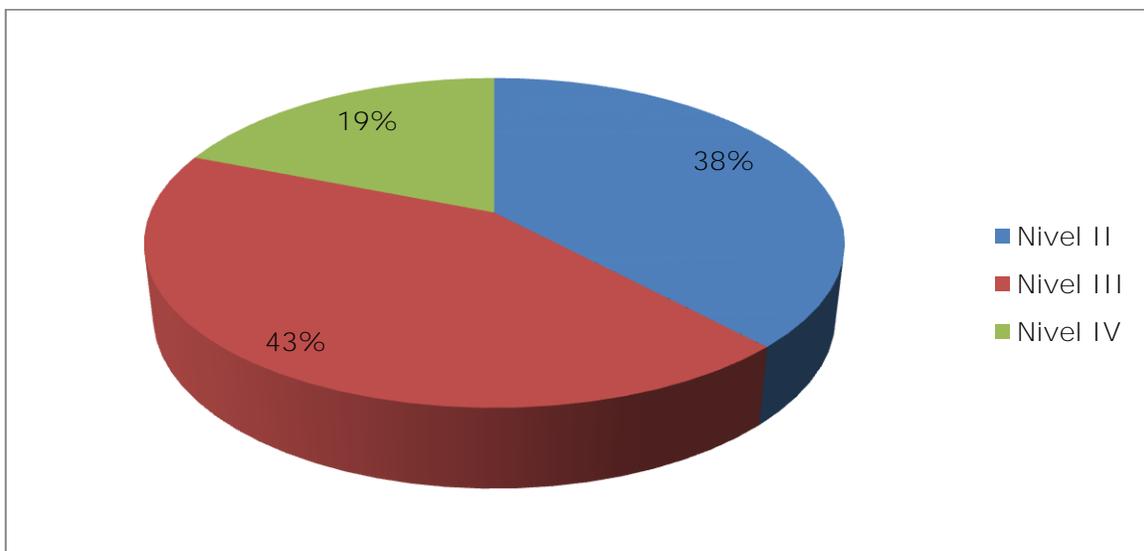


### 3.5.1 Clasificación de IF por relevancia clínica.

En cuanto a la clasificación de las IF por relevancia clínica, se obtuvo la siguiente información:

- ∅ El 38 % de las IF se clasificaron como Nivel II, riesgo alto, debido a que se encontraron niveles plasmáticos tóxicos del medicamento, lo cual ocasionó que se prolongara la estancia hospitalaria, y requirió de modificación de la farmacoterapia del paciente.
- ∅ El otro 43% de las IF se clasificaron como Nivel III, riesgo moderado. Se tuvieron que emplear más fármacos para tratar la sintomatología debido a la IF.
- ∅ El 19% restante se clasificó como Nivel IV, riesgo bajo. Debido a que estas IF causaron eventos adversos tolerables por el paciente y no requirieron de intervención médica.

No se encontraron IF nivel I, ya que ninguna IF causó la muerte del paciente.



**Gráfica 11.** Distribución de frecuencia de IF por la relevancia clínica.





### 3.6 Errores asociados a la Medicación.

De los 104 pacientes con diagnóstico de LLA evaluados, se analizaron un total de 2196 prescripciones, dentro de las cuales, los errores asociados a la medicación más frecuentes, fueron la interacción fármaco-fármaco y la prescripción incompleta por parte de los médicos.

Se encontraron 209 casos de IF, que corresponden al subtipo error de monitoreo de los Errores asociados a la medicación. Uno de los factores que favorece la presencia de IF es el empleo de la polifarmacia.

El otro EM más frecuente es la prescripción incompleta de los medicamentos, en ocasiones faltaba información referente a la dosis, vía de administración, frecuencia y/o duración de la terapia.

**Tabla 8.** Principales EM presentados en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.

		<b>Sí lo menciona (%)</b>	<b>No lo menciona (%)</b>
<b>Error de Prescripción</b>	Fecha de inicio del tratamiento	97	3
	Dosis	96	4
	Vía de administración	82	18
	Frecuencia	72	28
	Duración del tratamiento	7	93
<b>Error de Monitoreo</b>	Interacciones Farmacológicas	209 casos	



### **3.6.1 Consecuencias de los EM en los pacientes.**

Uno de los principales problemas asociados con los EM es la falta de comunicación entre los profesionales de la salud. Además de incumplimiento de la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico<sup>28</sup>, ya que se encontraban expedientes que no cumplían con lo estipulado en la NOM, es decir, incompletos de información del paciente, hojas sueltas, hojas pertenecientes a pacientes distintos, tachaduras, anotaciones con lápiz. Esto afecta tanto a la salud del paciente como a la economía del hospital, ya que debe haber una mayor inversión en medicamentos para contrarrestar estos problemas, así como alargar la estancia hospitalaria





# ***CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES***





## **4 CONCLUSIONES**

El seguimiento farmacoterapéutico es una actividad orientada al paciente. El método Dáder como herramienta, hace posible su aplicación de una forma más sencilla y eficaz para diferentes grupos de población.

En éste proyecto se realizó el Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. La revisión de los expedientes da un amplio panorama referente al estado de salud de los niños y permite evaluar si la farmacoterapia de estos pacientes es la más adecuada para tener una respuesta efectiva y segura.

Sin embargo, todavía existen limitantes respecto a éste servicio de salud por parte del farmacéutico, ya que la información que se encuentra en los expedientes en algunas ocasiones no es suficiente para la identificación temprana de PRM, EM, RNM, IF y RAM.

Si estos problemas no se detectan a tiempo, llegan a causar más daños en el paciente, ya que se pueden presentar RAM e IF de importancia clínica, y poner en riesgo la vida del paciente.

Otra limitante es la falta de comunicación entre los médicos y el personal de enfermería, ya que se detectaron muchos errores en la transcripción de la farmacoterapia e información de los pacientes.

Es necesaria la educación al personal de la salud acerca de la importancia de la notificación de efectos adversos, ya que actualmente





## *Conclusiones*

no es una actividad rutinaria, y una gran cantidad del personal no tiene el conocimiento del protocolo a seguir cuando se identifica una.

La participación del Farmacéutico para la toma de decisiones respecto a la farmacoterapia que se le administrará al paciente, sigue siendo escasa. Sin embargo la colaboración, sería un beneficio para seleccionar la terapia más adecuada para los pacientes.

Otra ventaja es la disminución de costos, ya que el hospital solo administraría los medicamentos que son necesarios a los pacientes, y esto a su vez disminuiría la aparición de PRM; con ello, también se acortaría la estancia hospitalaria de los pacientes, ya que es común que los pacientes sigan hospitalizados, no por la enfermedad de base, si no por complicaciones a lo largo de su estancia.

Por último se concluye que se cumplieron con los objetivos establecidos en el estudio, ya que mediante la aplicación del Método Dáder como herramienta para el SFT de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA y atendidos en el INP, se logró la correcta identificación y frecuencia de PRM, RNM, EM, RAM e IF. Se obtuvo información de relevancia en la población pediátrica, por lo que es de importancia la continuación de éste tipo de estudios.





# ***CAPÍTULO V. PERSPECTIVAS***





## **5 PERSPECTIVAS**

Continuar con los estudios de Seguimiento Farmacoterapéutico tanto de esta enfermedad (LLA) como de otras, debido a que la información que existe actualmente de PRM, RNM, RAM, EM e IF es escasa en la población pediátrica.

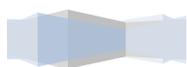
Capacitar al farmacéutico sobre el uso de bases de datos como Micromedex y Up To Date para la toma de decisiones de la prescripción de fármacos, es de importancia, ya que en ocasiones no se toman en cuenta las interacciones fármaco-fármaco que pueden existir, o las RAM, poniendo en riesgo la salud de los pacientes. Sobre todo prestar atención en aquellos pacientes con politerapia, ya que son más susceptibles a estos errores. Y mejorar la comunicación Farmacéutico-Médico para una mejor toma de decisiones respecto a la farmacoterapia de los pacientes.

Hacer de conocimiento a todo el personal de la salud, la importancia de la comunicación como estrategia para disminuir EM, y establecer técnicas de comunicación oral y escrita.





# ***ANEXOS***





# ANEXO

## ANEXO 1. Formato de captura de datos para Perfil Farmacoterapéutico

		<b>INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA</b> Subdirección de Medicina Experimental Laboratorio de Farmacología							
		<b>INFORMACIÓN GENERAL</b> <b>PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO</b>							
Nombre completo:				Expediente:					
Nivel socioeconómico:									
Tipo de paciente:		Piso:		Cama:		Área:			
Fecha de nacimiento:		Edad		Glasgow: /15		Procedencia:			
Sexo:		Peso:		Talla:		IMC:			
<b>ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</b>									
Madre:				Padre:					
Hermanos:									
Abuela materna:				Abuelo materno:					
Abuela paterna:				Abuelo paterno:					
<b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES</b>									
Alergias reportadas:									
Padecimiento actual:									
Signos:				Síntomas:					
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO/ ESTUDIOS DE GABINETE</b>									
FECHA					FECHA				
T °C					Triglicéridos				
TA					Creatinina				
Pulso					BUN				
FR					ALT				
Glucosa					AST				
Colesterol									
OTROS									



MEDICAMENTOS						
Medicamento	Padecimiento	Recetado Automedicación	Inicio	Duración	Dosis/Vía/Frecuencia	Adherencia B/R/M
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						





ANÁLISIS								
Medicamento	N	E	S	EM			RAM	Intervención
				Tipo	Causa	Consecuencia		
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								



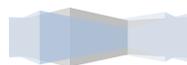


**OBSERVACIONES**

--

**PLAN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO**

--



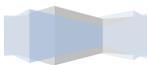


## Anexo 2. Formato de identificación de PRM

Nombre del paciente:

Número de expediente:

PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS	SI	NO	CUÁL	NO APLICA
1. Administración errónea del medicamento				
a. Vía de administración adecuada				
b. Administración a tiempo				
c. Medicamento adecuado				
2. Características Personales				
a. Peso				
b. Talla				
c. Sexo				
d. Antecedentes heredofamiliares				
3. Duplicidad				
a. Inadecuado control del medicamento				
b. Efecto terapéutico deseado				
4. Errores de prescripción				
a. Letra ilegible				
b. Unidades correctas				
5. Interacciones				
a. Medicamento sinergista o antagonista				
b. Presencia de RAM				







## Anexo 4. Algoritmo del Naranja

PREGUNTAS		SI	NO	NO SE SABE
1	¿Hay informes previos concluyentes sobre ésta reacción?	1	0	0
2	¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	2	-1	0
3	¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista?	1	0	0
4	¿Reapareció la reacción adversa cuando se re administró el medicamento?	2	-1	0
5	¿Hay causas alternativas que pudieron por sí solas haber causado la reacción?	-1	2	0
6	¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	1	0
7	¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	1	0	0
8	¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	1	0	0
9	¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	1	0	0
10	¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	1	0	0





# Anexo 5. Notificación de RAM



## Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

### AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUIA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

#### 1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:

No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No. DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)
-------------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

#### 2 DATOS DEL PACIENTE:

INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO	EDAD	SEXO	ESTATURA (cm)	PCSO (kg)
	AÑO MES DÍA	AÑOS MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		

#### 3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)
DÍA MES AÑO	
CONSECUENCIAS DEL EVENTO	
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE-NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO
	<input type="checkbox"/> NO SE SABE

#### 4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:

NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO TERMINO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
	DÍA MES AÑO DIA MES AÑO	
¿SE RETIRO EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESAPARECIO LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYO LA DOSIS? ¿CUÁNTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE CAMBIO LA FARMACOTERAPIA? ¿CUAL?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿REAPARECIO LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
SI NO SE RETIRO EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIO LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE

#### 5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO			TERMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO	





## Anexo 6. Formato de detección de IF

Nombre del paciente:  
Número de expediente:

Farmacoterapia empleada											
1.		2.									
3.		4.									
5.		6.									
7.		8.									
9.		10.									
11.		12.									
13.		14.									
15.		16.									
Interacción	IFD		IFC				Subclasificación				
	S	A	A	D	M	E	G	P	C	O/S	

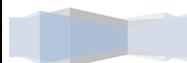
Interacción Farmacodinámica (IFD)	Interacción Farmacocinética	Subclasificación de IFD e IFC
S→Sinergista A→ Antagonista	A→Absorción D→Distribución M→Metabolismo E→Excreción	G→Gravedad P→Probabilidad C→Categoría O/S→órgano o sistema





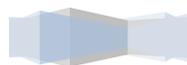
## Anexo 7. Formato de identificación de EM

Nombre del paciente			
Número de expediente			
TIPO DE ERROR	SI	NO	NA
⊕ Medicamento erróneo			
○ Selección inapropiada			
▪ Para el diagnóstico.			
▪ Por alergia previa			
▪ Por contraindicación			
▪ Por edad o patología			
○ Duplicidad terapéutica			
○ Innecesario: No hay indicación			
○ Transcripción/Dispensación/Administración diferente al prescrito			
⊕ Omisión			
○ Falta de prescripción del medicamento necesario			
○ Omisión de transcripción			
○ Omisión de dispensación			
○ Omisión de administración			
○ Prescripción incompleta			
⊕ Dosis incorrecta.			
○ Sobredosis			
○ Dosis extra (adicional a la prescrita)			
○ Infradosis			
⊕ Frecuencia de administración			
⊕ Forma farmacéutica			
○ Fármaco correcto, presentación inadecuada			
⊕ Técnica de administración incorrecta			
⊕ Vía de administración incorrecta			
⊕ Duración errónea			
⊕ Paciente erróneo			
⊕ Error de monitoreo			
○ IF			
⊕ Transcripción errónea			
CONSECUENCIA DEL ERROR			
A. Error potencial			
B. Error presente, sin alcanzar al paciente			
C. Error sin daño, alcanza al paciente, sin necesidad de intervención			
D. Alcanza al paciente, requiere monitoreo			
E. Con daño temporal, requiere intervención			
F. Con daño temporal, requiere hospitalización			
G. Con daño permanente			
H. Requirió intervención para preservar la vida			



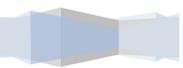


I. Muerte			
CAUSAS DEL ERROR			
A. Comunicación			
a. Verbal			
b. Escrita			
c. Mala interpretación			
B. Confusión de nombre del fármaco			
C. Etiquetado inadecuado			
a. Carencia de etiqueta			
b. Etiqueta errónea			
c. Confusión de apariencia			
D. Factores humanos			
a. Desconocimiento/falta de experiencia			
b. Carga de trabajo			
c. Distracción			





# ***REFERENCIAS***





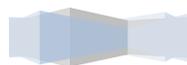
## REFERENCIAS

1. Ortega MA, Ortega LO, Barrientos VR. *Artículo de revisión Leucemia Linfoblástica Aguda*. Med Int Mex. 2007;23:26–33.
2. Quintero de CM. *Resultados del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños*. Colomb Med. 1999;30:148–56.
3. Perez S, Ugarte S. *Errores de medicación en Pediatría. Errores Medicación, Prevención, Diagnostico y tratamiento*. 2001;297–312.
4. Sabater D, Silva M. *Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico*. Tercera Ed. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada; 2007. 128 p.
5. *Modelo del Consejo de Salubridad General para la Atención en Salud con Calidad y Seguridad: ESTÁNDARES PARA CERTIFICAR HOSPITALES* 2015
6. Bonal J, Alerany C, Bassons T, Gascón P. *Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. Farm Hosp - Tomo I [Internet]. 2002;1(2):275–93. Available from: files/189/farmacia clinica bonal.pdf
7. Comité de consenso: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Grupo de Investigación en Farmacología, Fundación Pharmaceutical Care Sef. *Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos ( PRM ) y Resultados Negativos asociados a la Medicación ( RNM )*. 48(1):5–17.





8. *Consenso sobre Atención Farmacéutica*. 2001;3-4.
9. *Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos / Consensus of Granada on Drug-Related. Pharm Care Esp*. 1999; 1: 107-12.
10. *Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos*. *Ars Pharm*. 2002; 43(3-4): 175-84.
11. Fernandez-Illimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martinez F. *Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma*. *Seguim Farmacoter*. 2005; 3(4): 167-88.
12. Ucha M. *Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias*. *Emergencias*. 2012; 24(2): 96-100.
13. Murall EB, Tena MC, Marimon FM, Porqueres CV, Latorre AZ, Valls LT. *Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Niño Enfermo*. 149 p.
14. Armijo J. *Absorción, distribución y eliminación de los fármacos*. *Farmacol Humana*. 2003; 47-71.
15. Aguas Y, Miguel E, Venegas C, España P. *Modelo para presentación de casos adaptado a la Metodología Dáder*. 2002; 60-3.
16. Breta G, . *Errores de medicación*.
17. Giménez J, Lda C. *Concepto y evolución*. 2004; 18.
18. Otero MJ, Martín R, Robles C. *Errores de medicación*. *Farmacia Hospitalaria*. 2002. p. 376-9.
19. *National Cordination Council for Medication Error Reporting and*





- Prevention.NCCMERP Index for categorizing medication errors.* 2001; Available from: <http://www.nccmerp.org/merindex.htm>
20. Baena I, Faus Dáder M, Iglesias R, Zarzuelo A, Jiménez J, Martínez J. *Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario.* Med Clin (Barc) [Internet]. Elsevier; 2005; 124(7): 250–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13072035>
21. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>
22. Brum LG. *Introducción a las interacciones Farmacológicas 1ª edición.*
23. Cancer IN del. Leucemia Linfoblastica Aguda Infantil [Internet]. NIH...Transformación de Descubrimientos en Salud. 2013. p. 1. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LLAinfantil/Patient/page1>
24. *Mucositis bucal en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda que reciben Quimioterapia en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins ,* Lima-Perú. : 104–11.
25. García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. *Negative Results Associated With Medication in the Emergency Department of a Hospital.* Farm Hosp (English Ed [Internet]. Elsevier; 2008; 32(3): 157–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5085\(08\)70037-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5085(08)70037-6)
26. *Perfil epidemiológico del Cáncer en niños y adolescentes.* 2011.





## *Referencias*

27. Chang J, Medlin S, Kahl B, Longo W, Williams E, Lionberger J, et al. *Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Münster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia*. Leuk Lymphoma. 2010; 49(12): 2298–307.
  
28. NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5272787&fecha=15/10/2012](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5272787&fecha=15/10/2012)

