



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

---

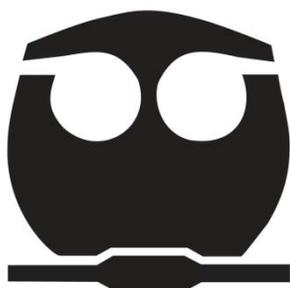
---

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA (INP)**

**T E S I S**

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

**P R E S E N T A  
DENNISE IBARRA MARTÍNEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2015**



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: Profesora. Helgi Helene Junk Cook

VOCAL: Profesora. Ernestina Hernández García

SECRETARIO: Profesor. Hernán Isaac Cortés Andrade

1er. SUPLENTE: Profesor. Isaac Federico Soria Morales

2do. SUPLENTE: Profesor. Mauro Bautista Morales

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
TORRE DE INVESTIGACIÓN "JOAQUÍN CRAVIOTO"  
3ER. PISO, LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA  
AV. IMÁN, N°1, INSURGENTES CUICUILCO, DEL. COYOACÁN. CP. 04530,  
MÉXICO, D.F

## **ASESOR DEL TEMA:**

---

M. EN F. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA.

## **SUSTENTANTE:**

---

DENNISE IBARRA MARTÍNEZ.





# ÍNDICE

<b>LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS</b>	<b>IV</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>VI</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>IX</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>XI</b>
<b>CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
1.1 ATENCIÓN FARMACÉUTICA.	2
1.1.1 ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PEDIATRÍA.	2
1.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN PEDIATRÍA.	3
1.2 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (SFT).	4
1.2.1 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.	6
1.2.2 MÉTODO DÁDER PARA EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.	7
1.3 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS (PRM).	10
1.4 RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM).	10
1.5 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM).	12
1.5.1 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM POR SU MECANISMO DE ACCIÓN.	12
1.5.2 CLASIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS, SOSPECHAS DE RAM Y LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS DE ACUERDO A LA NOM-220-SSA1-2012 "INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO".	14
1.5.3 EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD A TRAVÉS DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE NARANJO.	18
1.6 ERRORES DE MEDICACIÓN (EM).	20
1.6.1 ANÁLISIS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN.	25
1.6.2 CAUSAS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN.	31
1.7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF).	35
1.7.1 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.	35
1.7.2 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SU MECANISMO DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO.	36
1.7.3 CLASIFICACIÓN DE LAS IF DE ACUERDO A SU GRAVEDAD.	39
1.7.4 CLASIFICACIÓN DE LAS IF DE ACUERDO A SU PROBABILIDAD.	40
1.8 TUBERCULOSIS.	44
1.8.1. GENERALIDADES.	44
1.8.2 ETIOLOGÍA E INMUNOPATOGENÍA.	45
1.8.3 VACUNACIÓN CON BCG.	46
1.8.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS.	50
1.8.5 FORMAS CLÍNICAS.	53
1.8.6 FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS.	60
1.8.7 TRATAMIENTO.	62
1.8.8 INTERACCIONES CON FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS.	66



1.8.11 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS.	69
--	----

---

**CAPITULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS** **73**

2.1 DISEÑO EXPERIMENTAL.	74
2.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	74
2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	74
2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	75
2.3 MATERIAL.	75
2.4 METODOLOGÍA.	76
2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78

---

**CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS** **79**

3.1 DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS.	80
3.2 CLASIFICACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)	84
3.3 CLASIFICACIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM).	85
3.4 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS.	86
3.4.1 FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS ANTI-TB	86
3.4.2 FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS ANTI-TB.	87
3.4.3 EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD Y SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS ANTI-TB.	90
3.4.4 CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y/O SISTEMAS AFECTADOS POR LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS ANTI-TB.	92
3.4.5 PERIODO DE APARICIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTI-TB.	93
3.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS.	97
3.5.1 CLASIFICACIÓN DE LAS IF EN FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS.	101
3.5.2 CLASIFICACIÓN DE LAS IF DE ACUERDO A SU GRAVEDAD.	102
3.5.3 CLASIFICACIÓN DE LAS IF DE ACUERDO A SU PROBABILIDAD.	102
3.5.4 CLASIFICACIÓN DE LAS IF POR CATEGORÍA.	103
3.5.5 CLASIFICACIÓN DE LAS IF POR ÓRGANO Y/O SISTEMA AFECTADO.	104
3.6 ERRORES DE MEDICACIÓN PRESENTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS.	104
3.6.1 TIPO DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TB.	105
3.6.2 CONSECUENCIAS DE LOS EM EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TB.	106
3.6.3 CAUSAS DE LOS EM EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TB.	108

---

**CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES** **109**

---

**CAPÍTULO 6. PROPUESTAS** **111**

---

**ANEXOS** **113**

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS (PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO).	114
---	-----



ANEXO 2. FORMATO ESPECIAL PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS (PRM)	118
ANEXO 3. FORMATO ESPECIAL RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM)	120
ANEXO 4. FORMATO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS SRAM DE COFEPRIS	121
ANEXO 5. FORMATO DE EVALUACIÓN DE ALGORITMO DE NARANJO	123
ANEXO 6. FORMATO ESPECIAL DE ERRORES DE MEDICACIÓN	123
ANEXO 6. FORMATO ESPECIAL INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	124
ANEXO 7. FORMATO ESPECIAL DE ERRORES DE MEDICACIÓN	125

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS** **128**



## LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

- \* AAM- Acontecimiento adverso por medicamentos.
- \* AF- Atención Farmacéutica.
- \* AntiTB- Antituberculosis.
- \* ASPH- American Society of Health System Pharmacist.
- \* BCG- Bacilo de Calmette-Guérin.
- \* Cm- Capreomicina.
- \* CONAMED- Comisión Nacional de Arbitraje Médico.
- \* Cs- Cicloserina.
- \* CYP450- Citocromo P450.
- \* DC- Célula dendrítica.
- \* E- Etambutol.
- \* EM- Errores de Medicación.
- \* ESAVI- Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización.
- \* Eto- Etionamida.
- \* FNT $\alpha$ - Factor de necrosis tumoral alfa.
- \* H- Isoniazida.
- \* IF- Interacciones Farmacológicas.
- \* IFC- Interacciones farmacocinéticas.
- \* IFD- Interacciones farmacodinámicas.
- \* **IFN $\gamma$** - Interferon gamma.
- \* IL12- Interleucina 12.
- \* INP- Instituto Nacional de Pediatría.
- \* JCHCO- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (Por sus siglas en ingles).
- \* Km- Kanamicina.
- \* Lfx- Levofloxacin.
- \* LNTB- Linfadenitis por micobacterias no tuberculosa.
- \* Mfx- Moxifloxacin.



- \* NCCMERP- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. (Por sus siglas en inglés)
- \* NK- Células asesinas.
- \* NOM- Norma Oficial Mexicana.
- \* Ofx- Ofloxacina.
- \* OMS- Organización Mundial de la Salud.
- \* PAI- Programa ampliado de inmunizaciones.
- \* PAS- ácido paraamino salicílico.
- \* PPD- Derivado proteínico purificado. (Protein purificate derivated- Por sus siglas en inglés)
- \* PRM- Problemas Relacionados con los Medicamentos.
- \* Pto- Protionamida.
- \* R- Rifampicina.
- \* RAM- Reacciones Adversas a los Medicamentos.
- \* RNM – Resultados Negativos asociados a la Medicación.
- \* S- Estreptomina.
- \* SFT- Seguimiento Farmacoterapéutico.
- \* SRAM- Sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos.
- \* TAES- Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado. (***DOTS Directly Observed Therapy Short*** - Por sus siglas en inglés)
- \* TB- Tuberculosis.
- \* TBL- Linfadenopatía tuberculosis.
- \* VIH- Virus de inmunodeficiencia humana.
- \* Z- Pirazinamida.



# **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN.

Se sabe que la utilización adecuada de los medicamentos proporciona un efecto terapéutico rehabilitatorio y además mejora la calidad de vida de los pacientes, pero cuando esto no es posible, solo se controlan las consecuencias y los síntomas de la enfermedad. Para lograr la curación de la enfermedad, existe un gran número de medicamentos para mantener o mejorar la salud de la población. Sin embargo, no siempre que un paciente utiliza un medicamento el resultado es óptimo; ya que en muchas ocasiones la farmacoterapia falla, ya sea porque los medicamentos hacen daño (no son seguros) y/o no alcanzan los objetivos para los cuales fueron prescritos (no son efectivos).<sup>1</sup> Estos fracasos en la farmacoterapia han sido puestos de manifiesto en numerosos estudios, y en la actualidad no existe duda de que provocan pérdidas en la salud de los pacientes y consecuencias económicas al conjunto de la sociedad.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa emergente y contagiosa, ya sea en sus formas activas o inactivas. En los pacientes diagnosticados con TB, se requiere seguir el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES),<sup>2</sup> durante el cual se sabe que se presentan Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), Errores de Medicación (EM) e Interacciones Farmacológicas (IF), estos Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) hasta la fecha no han sido cuantificados en México.

Se estima que de los 9 millones de casos nuevos de TB que se reportan **en el mundo, 1'300,000 son menores de 15 años de edad. En México, el 10% de los pacientes diagnosticados con TB son niños,<sup>3</sup> en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se han registrado 107 ingresos en un**



periodo de tiempo de enero 2009 a diciembre 2014. Por lo tanto, en el INP existe la necesidad de determinar estos RNM presentes en los pacientes pediátricos que utilizan medicamentos antituberculosis, por lo que, se propuso aplicar el Método Dáder para Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) para identificar, cuantificar y clasificar las RAM, EM e IF.



# OBJETIVO



### **OBJETIVO GENERAL.**

Aplicar el Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis para la detección, cuantificación y clasificación de los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), Errores de Medicación (EM), Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM) e Interacciones Farmacológicas (IF) de los fármacos antituberculosis de mayor consumo en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).



# **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La tuberculosis (TB) requiere de un tratamiento a largo plazo, por lo que es fundamental identificar, analizar, clasificar y caracterizar los PRM que se presentan con la utilización de los fármacos antituberculosis. Se ha reportado en la literatura la presencia de RAM, EM e IF con medicamentos antituberculosis, pero no existen datos en la población pediátrica mexicana que acude al INP, siendo importante la existencia de programas para la detección oportuna de estos. Es por eso que se propone la aplicación del Método Dáder para Seguimiento Farmacoterapéutico como modelo a seguir en este servicio en el INP para contribuir a mejorar el tratamiento y la calidad de vida del paciente pediátrico.



# **CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES**



## **CAPITULO 1. ANTECEDENTES.**

### **1.1 Atención farmacéutica.**

La Atención Primaria de la Salud fue definida por la OMS en 1978, en la reunión de Alma Ata (Rusia) donde se expresó el propósito de conseguir "Salud para todos en el año 2000".<sup>1</sup>

La Atención Farmacéutica (AF), es el proceso a través del cual el farmacéutico coopera con el paciente y otros profesionales de la salud en el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico para detectar, prevenir y resolver los fallos de la farmacoterapia con el fin de mejorar la salud y calidad de vida del paciente.

Esto a su vez supone tres funciones primordiales:<sup>2</sup>

- I. Identificación de PRM potenciales o reales.
- II. Resolver PRM reales.
- III. Prevenir PRM potenciales.

Entre las actividades de la AF, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) presenta el mayor nivel de efectividad en la obtención de los mejores resultados en salud posibles cuando se utilizan medicamentos.

#### **1.1.1 Atención farmacéutica en pediatría.**

En el paciente pediátrico, la base de la AF es siempre la misma. Se ha demostrado a lo largo de muchos años que se pueden producir errores importantes en lo que se refiere a la AF en esta etapa de la vida, por lo que es importante considerar que el niño no es un adulto pequeño.<sup>3,4</sup>



Los principales conocimientos que debe tener el farmacéutico sobre el paciente pediátrico son las características fisiológicas de un organismo en constante crecimiento, así como sobre farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos en las poblaciones pediátricas y los que se refieren a las patologías propias de la edad pediátrica que no se pueden encontrar en pacientes adultos.

### **1.1.2 Características de la terapéutica farmacológica en pediatría.**

Desde el nacimiento hasta la edad adulta se van produciendo modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, que afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

Por otro lado, las características morfológicas son diferentes en cada edad; el niño presenta variaciones en la composición del cuerpo (compartimentos líquidos, masa muscular, tejido adiposo, etc.), además sus órganos y funciones, que están en estado de inmadurez se van desarrollando con cronologías diferentes. En cuanto a la terapéutica, se deben considerar diferencias respecto a los adultos, como la especial sensibilidad a determinados medicamentos, la diferente tolerancia, la necesidad de dosificar los fármacos en base a la edad, el peso, la superficie corporal y el estado nutricional, así como las dificultades de algunas vías de administración de medicamentos.

Debido a las diferencias fisiológicas del ser humano en su proceso de maduración, desde el periodo perinatal a la pubertad y las diferencias en el comportamiento de los fármacos en las distintas fases, podemos



clasifican la edad pediátrica en varias etapas, teniendo en cuenta que hay un solapamiento en el desarrollo en estas etapas: (Cuadro 1.1)

Cuadro 1.1 Clasificación de la edad pediátrica en etapas.<sup>3</sup>

Edad	Rango de edad
Neoatos	Menor de 30 días
Lactantes menores	1 mes- 1 año
Lactantes mayores	1 año- 2años
Preescolares	2 años-6años
Escolares	6 años-12 años
Adolescentes	12 años- 15 años
Jóvenes	15 años-18 años

En pediatría, la terapia farmacológica tiene características diferenciales con respecto a la de un adulto, en las que se pueden encontrar:

- I. Adaptación fisiológica progresiva desde el nacimiento hasta la adolescencia.
- II. Carencia de presentaciones de medicamentos específicos para la población pediátrica para algunos síndromes y enfermedades de alta prevalencia, salvo las excepciones de preparados y formulaciones pediátricas.
- III. Carencia de un método universal para el cálculo de las dosis pediátricas para cada periodo de edad y desarrollo.
- IV. Carencia de ensayos clínicos específicos.
- V. Patologías específicas de la edad infantil.

## 1.2 Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT).

En la Ley 29/2006, de 26 de julio de 2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios de España, se pone de



manifiesto que el trabajo que los farmacéuticos y otros profesionales se realiza de acuerdo con la AF son de gran importancia debido a que asegura la accesibilidad al medicamento ofrecido en coordinación con el médico y organismos o instituciones sanitarias dado, SFT y apoyo profesional a los pacientes.<sup>5,6</sup>

Se establece que debe existir un sistema para el seguimiento de los tratamientos a los pacientes, el cual se debe realizar como parte de los procedimientos de la AF, contribuyendo a asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos.

Previamente a esta Ley, en el 2001, el Ministerio de Sanidad y Consumo de España, a través del Documento de Consenso en Atención Farmacéutica, estableció los procedimientos de AF como aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente, y determinó que el SFT era una de éstas.

El marco legal en el cual se basa el SFT, presenta las dos siguientes connotaciones:

- Es un servicio esencial que se debe prestar al paciente.
- Supone una responsabilidad con la que el farmacéutico ha de cumplir.

El Tercer Consenso de Granada define al SFT 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 llevar a cabo la prevención y resolución de los 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 de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.<sup>7</sup>

Con la aplicación del SFT al paciente, se persigue cumplir con los siguientes objetivos:

- Buscar la obtención de la máxima efectividad de los tratamientos farmacológicos.
- Detectar problemas relacionados con los medicamentos (PRM) para prevenir y resolver resultados negativos asociados a la medicación (RNM).
- Minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, y por tanto mejorar la seguridad de la farmacoterapia.
- Contribuir al uso racional de los medicamentos, como la principal herramienta terapéutica de la sociedad.
- Mejorar la calidad del paciente.
- Alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

### **1.2.1 Seguimiento farmacoterapéutico en el paciente pediátrico.**

A un niño se le realiza el SFT según el método Dáder, de la misma forma que a un adulto, el paciente pediátrico es visto de manera global, en donde se registran todos sus problemas de salud y todos los medicamentos que toma.<sup>3,4</sup>



El SFT en la población pediátrica presenta una serie de características ya que es importante la edad del niño a la hora de llevar a cabo el SFT, debido a que no es el mismo abordaje de una enfermedad en un paciente en la edad infantil, que en un adolescente.

La aplicación del SFT, además de tratar de prevenir, identificar y resolver RNM, también trata de educar en materia sanitaria a los pacientes, por lo que es preciso vigilar el correcto cumplimiento de las dosis prescritas de un medicamento en los niños.<sup>2,3</sup>

### **1.2.2 Método Dáder para el Seguimiento Farmacoterapéutico.**

Un método para aplicar el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), es el método Dáder, desarrollado en la Universidad de Granada en el año 2002, y utilizado desde entonces en distintos países, por cientos de farmacéuticos asistenciales en miles de pacientes.

Este método se basa en la obtención de la ficha Farmacoterapéutica del paciente (problemas de salud que presenta y medicamentos que utiliza), valoración del Estado de Situación obtenido a una fecha determinada, identificación de posibles PRM, Intervención Farmacéutica para prevenir o resolver PRM y evaluación de los resultados obtenidos.<sup>2,3</sup>

El Método Dáder de SFT tiene un procedimiento concreto, se debe elaborar un Estado de Situación de paciente, del que luego se deriven las correspondientes intervenciones farmacéuticas, en la que cada personal clínico, conjuntamente con el paciente y su médico, deciden que hacer de función de sus conocimientos y las condiciones particulares



que afecten al caso. El procedimiento para realizar el SFT, consta de las siguientes fases: (Figura 1.1)

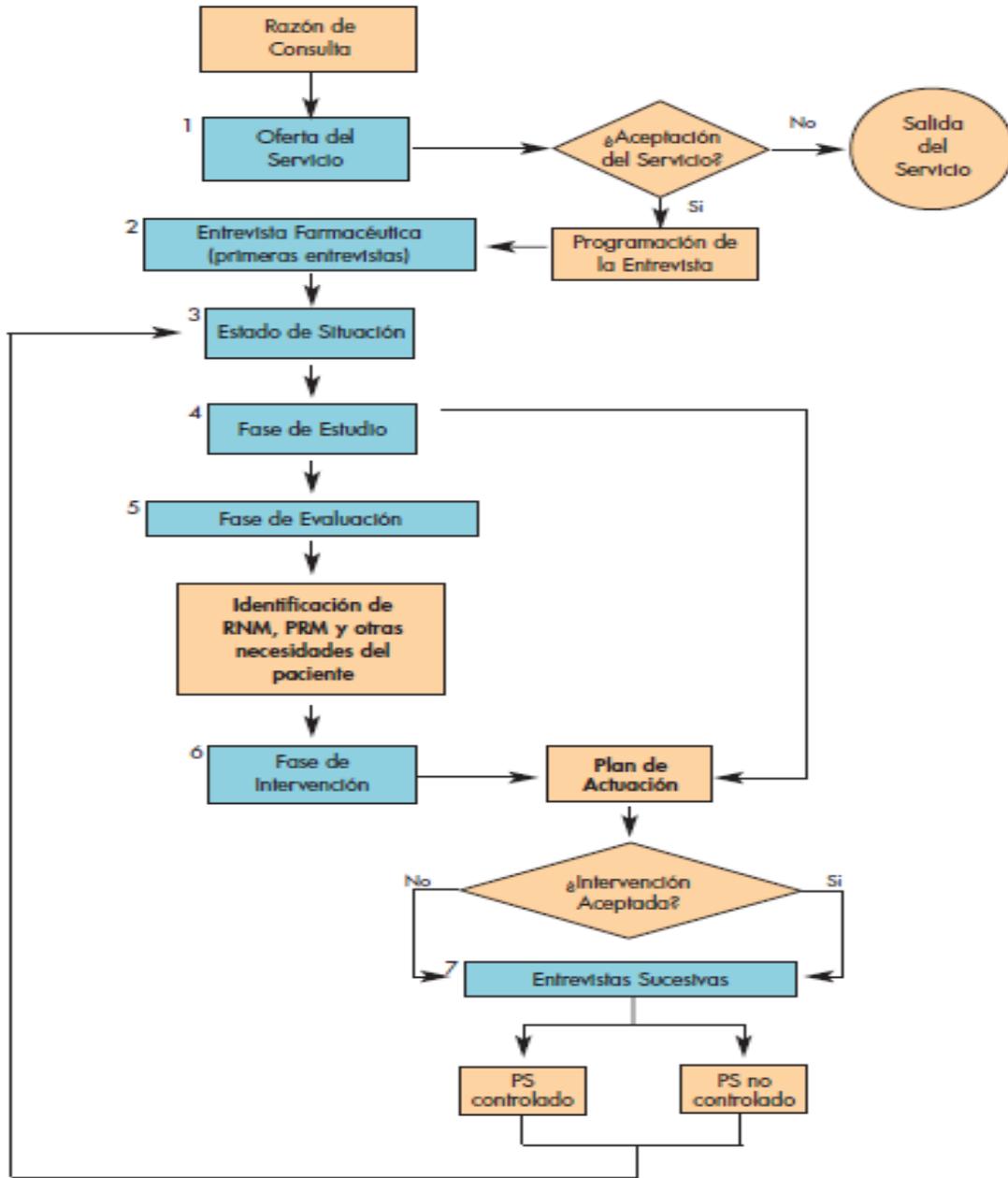


Figura 1.1 Siete etapas del Método Dáder para Seguimiento Farmacoterapéutico.<sup>2</sup>



A continuación se describen las actividades a realizar en cada una de las etapas del Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico. (Cuadro 1.2)

Cuadro 1.2 Descripción de cada una de las etapas de Método Dáder de SFT.<sup>2</sup>

ETAPA	ACTIVIDADES A REALIZAR
Oferta del servicio	Consiste en explicar, de forma clara y concisa, la prestación sanitaria que va a recibir el paciente: qué es, qué pretende y cuáles son sus principales características. Su propósito será captar e incorporar al paciente al servicio de SFT.
Entrevista farmacéutica (primera entrevista)	Las entrevistas farmacéuticas con el paciente constituyen la base del SFT. El progreso y los resultados de esta práctica asistencial dependen, en buena medida, de cómo el farmacéutico y el paciente se comuniquen.
Estado de situación	Es un documento que muestra, a modo de resumen, la relación de los problemas de salud y los medicamentos del paciente a una fecha determinada. Es una herramienta que permite analizar una "foto del paciente" a una fecha concreta.
Fase de estudio	Esta etapa permite obtener información objetiva sobre los problemas de salud y la medicación del paciente. Se trata de encontrar la mejor evidencia científica disponible a partir de una búsqueda de la información, en las fuentes más relevantes y centrada en la situación clínica del paciente.
Fase de evaluación	El objetivo de la fase de evaluación es identificar los resultados negativos asociados a la medicación que presenta el paciente (tanto aquellos manifestados como las sospechas de RNM).
Fase de intervención (plan de actuación)	El objetivo de la fase de intervención es diseñar y poner en marcha el plan de actuación con el paciente. El plan de actuación es un programa de trabajo continuado en el tiempo, diseñado en conjunto con el paciente, en el que quedarán fijadas las diferentes intervenciones farmacéuticas que van a emprenderse para mejorar o preservar el estado de salud del paciente.
Entrevistas sucesivas	Las entrevistas farmacéuticas tras la fase de intervención, cierran el proceso de seguimiento del paciente, haciéndolo cíclico. En este momento el SFT al paciente sólo finaliza cuando éste o el farmacéutico deciden abandonarlo.



### 1.3 Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).

Los PRM son definidos como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar un aumento en el riesgo de la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM). En el siguiente cuadro se listan los PRM que se presentan con mayor frecuencia durante el sistema de utilización de medicamentos:

Cuadro 1.3 Listado de PRM.<sup>7</sup>

LISTADO DE PRM
❧ Administración errónea del medicamento.
❧ Características personales.
❧ Conservación inadecuada.
❧ Contraindicación.
❧ Dosis, pauta y/o duración no adecuada.
❧ Duplicidad.
❧ Error en la dispensación.
❧ Errores en la prescripción.
❧ Incumplimiento.
❧ Interacciones.
❧ Otros problemas de salud que afectan al tratamiento.
❧ Probabilidad de efectos adversos.
❧ Problema de salud insuficientemente tratado.

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

Se define como sospecha de RNM a 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 los RNM. El Tercer Consenso de Granada define a los RNM como los resultados en la salud



del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos. Se propone una clasificación para los RNM, en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado; que sea necesario, efectivo y seguro.

En esta clasificación y en base a la experiencia acumulada con la utilización de la metodología sistemática surgida del Tercer Consenso de Granada sobre PRM y del Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico, desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad Granada, y otras experiencias en servicios de Seguimiento Farmacoterapéutico, se abandona la expresión numérica para los distintos RNM, recomendando su referencia con una breve definición (Cuadro 1.4).

Cuadro 1.4 Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación.<sup>7</sup>

NECESIDAD
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Problema de Salud no tratado.</b> El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que no necesita.</li><li>• <b>Efecto de medicamento innecesario.</b> El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</li></ul>
EFFECTIVIDAD
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inefectividad no cuantitativa.</b> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</li><li>• <b>Inefectividad cuantitativa.</b> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</li></ul>
SEGURIDAD
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inseguridad no cuantitativa.</b> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</li><li>• <b>Inseguridad cuantitativa.</b> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</li></ul>



## **1.5 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).**

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. Un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir cuando el patrón de reacciones adversas resuelta tolerable.

Las RAM se definen como “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica”.<sup>8</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos se detectan de manera inicial en los estudios clínicos, en estos se obtiene información limitada, por lo que, se debe continuar con la tarea de su detección durante su comercialización, en donde su detección tiene una incidencia  $<1/1000$  y de inicio tardío, en esta fase se incluyen todo tipo de sujetos. Muy a menudo pueden llegar a confundirse, ya sea con la evolución natural del padecimiento o con patología relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas.

### **1.5.1 Clasificación de las RAM por su mecanismo de acción.**

Las RAM fueron clasificadas por Rawlins y Thompson por su mecanismo de acción, en 1977 como:<sup>9</sup>

- a) Reacciones adversas tipo A o Predecibles.

Aquellas reacciones que pueden ocurrir como resultado de la acción farmacológica primaria del fármaco, pueden ser farmacológicamente



predecibles; éstas dependen de la dosis, por lo general no son clínicamente graves y producen una mortalidad bastante baja. La acción farmacológica aumentada puede ocurrir de dos maneras, existiendo así subclases correspondientes a los mecanismos (Cuadro 1.5).

Cuadro 1.5 Clasificación de RAM por su mecanismo de acción Tipo A.<sup>9</sup>

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

b) Reacciones adversas tipo B.

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

Cuadro 1.6 Clasificación de RAM por su mecanismo de acción Tipo B.<sup>9</sup>

<b>Inmunológicas</b>	<b>Idiosincráticas</b>
Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata, se denominan así porque su mecanismo involucra una sensibilidad previa y son determinados por interacción antígeno (alérgeno)-anticuerpo de la clase IgE, provocando la liberación de diversos mediadores como histamina-I, heparina, serótina, bradicina y otros mediadores químicos.	Ocurren en un escaso número de pacientes predispuestos o intolerantes. El mecanismo aún no se comprende, aunque hay aquellas que se deben a anomalías en determinadas enzimas, cuya ausencia o exceso de actividad altera vías metabólicas. Esto conlleva a la formación o acumulación de metabolitos tóxicos.



Debido a que la clasificación de Rawlins y Thompson no tomaba en cuenta algunos efectos nocivos derivados del uso de medicamentos, la OMS agregó cuatro categorías más:<sup>9</sup>

Cuadro 1.7 Clasificación de RAM por su mecanismo de acción.<sup>9</sup>

<b>Reacciones adversas tipo C</b>	Estas pueden ser graves y frecuentes, se deben a tratamientos prolongados, denominados tratamientos prolongados, denominándose reacciones crónicas.
<b>Reacciones adversas tipo D</b>	Se consideran en esta categoría las reacciones retardadas o retrasadas. Dentro de éstas encontramos la teratogénesis y la carcinogénesis.
<b>Reacciones adversas tipo E</b>	Incluyen reacciones por suspensión del medicamento (síndrome de abstinencia). Su incidencia es baja, éstas pueden presentarse al suspender el tratamiento con fármacos opiáceos, antidepresivos, corticoesteroides o anticonvulsivantes después del uso prolongado.
<b>Reacciones adversas tipo F</b>	Son dosis dependientes y presentan una incidencia alta, se manifiestan como una falla (inesperada) de la farmacoterapia.

### **1.5.2 Clasificación de eventos adversos, sospechas de RAM y las reacciones adversas de los medicamentos de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012 "Instalación y operación de la farmacovigilancia en México".**

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la severidad (intensidad) de la manifestación clínica en:<sup>10</sup>



- \* **Leves.** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.
- \* **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.
- \* **Severas.** Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

Con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:<sup>10</sup>

- \* **Graves (serias).** Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
  - Causan la muerte de paciente.
  - Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
  - Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
  - Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
  - Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.



- \* **No Graves.** A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en el punto anterior (graves).

La notificación de los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas, de acuerdo con la Calidad de la información entendiendo por ello la exhaustividad e integridad de los datos que contiene, se clasifican en:<sup>10</sup>

- \* **Grado 0.** Cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.
- \* **Grado 1.** Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).
- \* **Grado 2.** Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.
- \* **Grado 3.** Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).



Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:<sup>10</sup>

- \* **Cierta.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
  
- \* **Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable 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. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.
  
- \* **Posible.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.



- \* **Dudosa.** Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo 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.
- \* **Condicional-Inclasificable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- \* **No evaluable-Inclasificable.** Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

### **1.5.3 Evaluación de causalidad a través de la aplicación del Algoritmo de Naranjo.**

Se define como algoritmo, al conjunto de preguntas y decisiones en el que las respuestas conducen a la conclusión.

El Algoritmo de Naranjo es el más utilizado y más conocido para la evaluación de SRAM, este algoritmo es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este cuestionario consta de 9 preguntas que



pueden responderse con SI, NO o SE DESCONOCE/NO APLICA; con cada respuesta se asigna un puntaje, al sumarse dan como resultado el grado de causalidad de la siguiente manera:<sup>11</sup>

Cuadro 1.8 Causalidad de RAM Algoritmo de Naranjo.<sup>11</sup>

<b>Causalidad de RAM</b>	<b>PUNTAJE</b>
Definida	9 o más puntos
Probable	5-8 puntos
Posible	1-4 puntos
Dudosa	0 puntos

La escala de probabilidad considera:

- La secuencia temporal entre el/los medicamentos sospechosos.
- La aparición del cuadro clínico.
- Relación de causalidad.
- El desenlace de la reacción después de retirar el medicamento.
- La eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso.
- La posible existencia de causas alternativas.

También contempla la existencia de información adicional a partir de exploraciones contemplarías, dirigidas a descartar otra etiología no farmacológicas, tiene la ventaja de ser internacionalmente aceptado y fácil de usar.



Cuadro 1.9 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM.<sup>11</sup>

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

### 1.6 Errores de medicación (EM).

Debido al complejo sistema de utilización de los medicamentos, el cual incluye los procesos de selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento, existe el riesgo de que se produzcan errores y que a su vez, causen efectos adversos a los pacientes.



El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define a los errores de medicación como: “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios, del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización”.<sup>12</sup>

Al término de EM, están ligados los siguientes: <sup>13,14</sup>

- **Acontecimientos adversos por medicamentos (AAM):** Se definen como cualquier daño, grave o leve, causado por el uso de un medicamento (incluyendo la falta de uso) o como cualquier daño resultante del uso clínico de un medicamento.
- **Acontecimientos adversos prevenibles:** Son definidos como el resultado no deseado y no intencional, que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado.
- **Acontecimiento adverso potencial:** Es un EM grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, (por ejemplo, el paciente no tuvo una reacción adversa a un medicamento que recibió, a pesar de que estaba prescrito un medicamento al que el paciente era alérgico y contactó con el médico para que lo cambiará). Es útil e importante su análisis, ya



que permite identificar los puntos donde falla el sistema y se producen los errores, para conseguir evitarlos.

- **Errores de medicación banales:** Son aquellos que tienen escasa o ninguna capacidad de producir daño.

Los AAM pueden clasificarse en dos tipos:<sup>13,14</sup>

- AAM prevenibles. Son aquellos AAM causados por EM. Suponen, por tanto, daño y error.
- AAM no prevenibles. Son aquellos AAM que se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La figura 1.2 recoge un esquema gráfico entre AAM y EM.

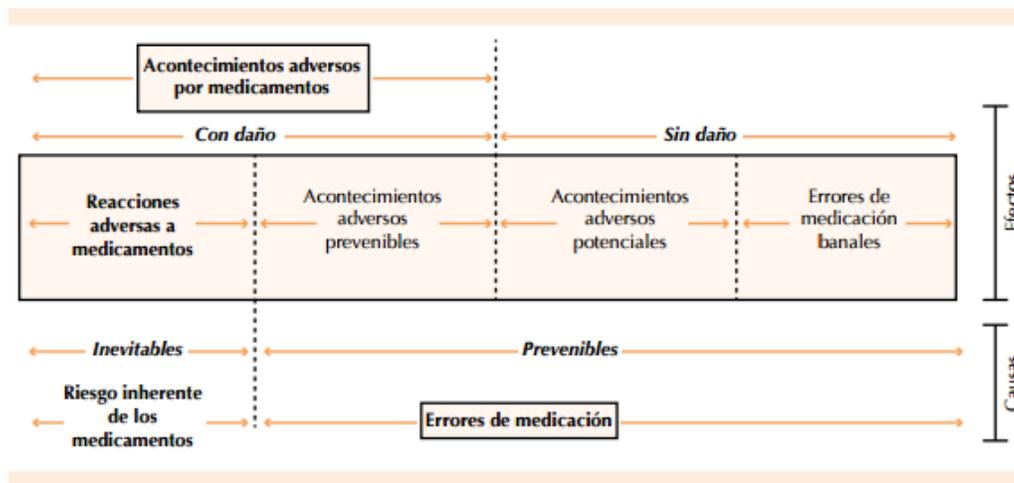


Figura 1.2 Relación entre acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) y errores de medicación (EM).<sup>13</sup>

Se considera que las RAM no suponen un mal uso de los medicamentos, ya que no se producen por un error. Con frecuencia se ha empleado y se sigue empleando este término como sinónimo de AAM, lo cual es incorrecto y no permite delimitar claramente las diferencias que existen



entre ambos términos en lo que se refiere a las posibilidades de prevención.

Los EM son frecuentes. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de ellos son triviales y no causan daños a los pacientes, aunque sean un indicador de una baja calidad de la asistencia sanitaria. En la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) fueron evaluadas 8062 quejas, atendidas, analizadas y concluidas entre el periodo de tiempo de 3 de junio de 1996 y el 31 de diciembre de 2008. Se determinó que en uno de cada cuatro quejas existió una mala práctica.<sup>15</sup> Los resultados fueron los siguientes:

- \* 1356/8062 (16.8%) no se tuvieron elementos para determinar la existencia o no de mala práctica.
- \* 6076/8062 (83.2%) se contó con elementos para determinar la existencia de mala práctica en 1673 (20.8%).
- \* 5033/8062 (62.4%) se determinó la existencia de buena práctica conforme a la *lex artis*.

De estas quejas concluidas entre 2004 y 2008 se derivó la determinación de las 12 especialidades con mayor evidencia de mala práctica. Entre ellas se encuentran siete especialidades quirúrgicas (cirugía general, ginecología, ortopedia, oftalmología, urgencias quirúrgicas, urología y traumatología), es importante destacar que dentro de estas especialidades se encuentra pediatría. (Figura 1.3)

Al analizar la magnitud del daño en las especialidades quirúrgicas con evidencia de mala práctica, se determinó que la muerte se presentó con mayor frecuencia en cirugía general y ginecología, y en menor proporción en urgencias quirúrgicas y ortopedia; el daño permanente en



ginecología, oftalmología, cirugía general y traumatología; y daño únicamente temporal, en cirugía general, ginecología y ortopedia (Figura 1.4).

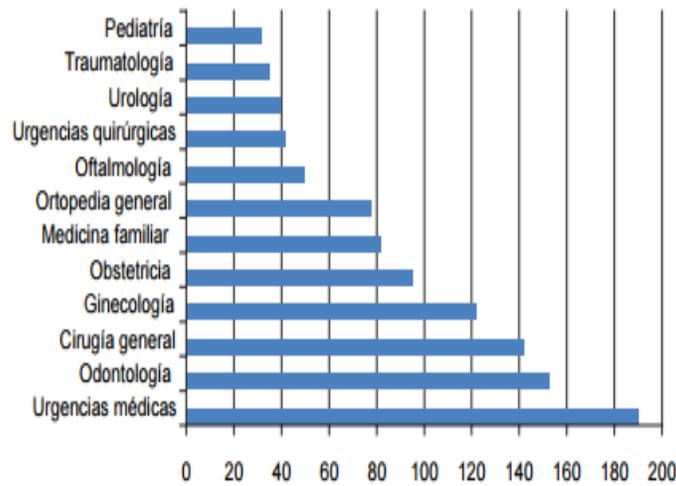


Figura 1.3 Las 12 especialidades con mayor evidencia de mala práctica entre enero de 2004 y enero de 2008.<sup>15</sup>

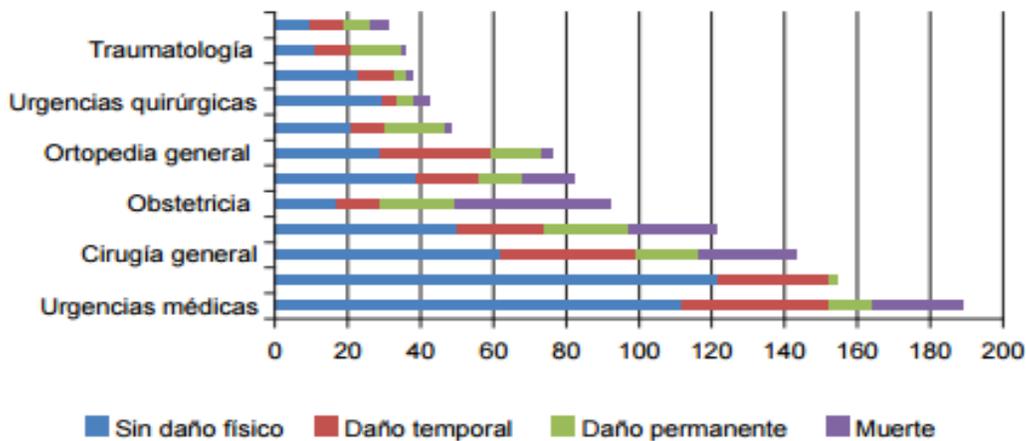


Figura 1.4. Magnitud del daño en las especialidades quirúrgicas con evidencia de mala práctica.<sup>15</sup>



### **1.6.1 Análisis de los errores de medicación.**

Los EM se deben analizar con el fin de documentar diversos aspectos de los mismos. Se deben clasificar en función al proceso de la cadena terapéutica donde se originan, de la gravedad de las posibles consecuencias para el paciente y de las características del error (tipos).<sup>14</sup> Es fundamental analizarlos para conocer las causas y factores que han contribuido a su aparición.

#### **1.6.1.1 Proceso de la cadena donde se originan.**

Es importante registrar los procesos de la cadena terapéutica donde se producen con mayor frecuencia los EM, para así identificar dónde interesa implantar medidas de prevención.<sup>16,17</sup>

A nivel hospitalario, los procesos en los que se suele observar una frecuencia más alta de EM son la administración, transcripción y dispensación, aunque las consecuencias de los errores de medicación no necesariamente se ven reflejadas en la salud del paciente, también tienen consecuencias económicas que repercuten en los presupuestos de los hospitales y los programas de salud. La prolongación de la estancia intrahospitalaria de un paciente que ha sufrido un evento adverso derivado de la administración inadecuada de un medicamento consume recursos humanos y materiales. El gasto en medicamentos administrados para revertir el efecto de otro medicamento mal prescrito también es una situación que afecta directamente al presupuesto de los hospitales.



Existen estudios en los que se presenta que un gran porcentaje de los EM se originan durante en el proceso de administración, los procesos de transcripción y de dispensación. Sin embargo, cuando se analizan los EM que causan acontecimientos adversos, se observa que los errores de prescripción son los más frecuentes.

Por otro lado, los AAM registrados que se originan en el ámbito ambulatorio, se determina que tienen un gran porcentaje de EM originados en el proceso de seguimiento y estos motivan consultas en urgencias o el ingreso hospitalario.

#### **1.6.1.2 Gravedad.**

La gravedad de sus consecuencias es otro aspecto que interesa determinar de los EM, dado que también es otro criterio importante a considerar a la hora de establecer prioridades de actuación.

En 1996, el NCCMERP adoptó el sistema propuesto por Hartwig et. al., para categorizar los EM según la gravedad del daño producido. Se propusieron nueve categorías de gravedad diferentes, de la A a la I, en función de factores tales como si el error alcanzó al paciente, si le produjo daño y, en caso afirmativo, en qué grado. Estas nueve categorías se agruparon en cuatro niveles o grados principales de gravedad: error potencial o no error, error sin daño, error con daño y error mortal.<sup>12</sup>

El NCCMERP, publicó en 2001 una versión actualizada de esta clasificación, en ella se modificaron algunas definiciones y se pretendió insistir en la importancia de asignar el mismo peso a las nueve



categorías de gravedad, ya que en las notificaciones de EM es importante la comunicación y el registro de los errores que producen daño como de aquellos que únicamente tienen capacidad de causarlo.

Cuadro 1.10 Clasificación de las categorías de gravedad de EM.<sup>12</sup>

<b>CATEGORÍA</b>		<b>DEFINICIÓN</b>
Error potencial o no error.	Categoría A	Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error.
Error sin daño.	Categoría B	El error se produjo, pero no alcanzó al paciente.
	Categoría C	El error alcanzó al paciente, pero no le causó daño, sin necesidad de intervención.
	Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño.
Error con daño.	Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención.
Error con daño.	Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente 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 se precisó intervención para mantener su vida.
Error mortal.	Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente.

La categoría A incluye las circunstancias o incidentes con capacidad de causar error, define los errores potenciales o no errores. Pertenecen a esta categoría, por ejemplo, los etiquetados y envasados que pueden inducir a error.



En la categoría B, el error se produjo pero no alcanzó al paciente, siendo, por lo tanto, un error sin daño. Ejemplos de esta categoría serían el almacenamiento incorrecto de medicamentos o los errores producidos en cualquiera de los procesos de la cadena terapéutica que son detectados antes de que el medicamento sea administrado al paciente.

En las categorías C y D, el error alcanzó al paciente pero no le causó daño. Y las categorías E, F, G y H, son errores con daño para el paciente, aumentando el grado de severidad a lo largo de la clasificación, hasta llegar a la categoría I, en la que se incluyen los errores que contribuyen o causan la muerte del paciente.

### **1.6.2 Tipo de errores de medicación.**

Los EM se clasifican también en distintos tipos según la naturaleza de los mismos. Una característica importante que hay que considerar al utilizar cualquiera de las siguientes clasificaciones es que los diferentes tipos no son mutuamente excluyentes, debido a la complejidad inherente a muchos EM. Esto implica que el número de tipos puede ser mayor al de errores analizados.

La American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) en 1993, publicó las Directrices para la prevención EM en los hospitales, en las que consideró los tipos de errores de prescripción y de seguimiento.

Por otro lado, en 1998 el NCCMERP publicó la primera Taxonomía de EM con el fin de proporcionar un lenguaje estandarizado y una clasificación estructurada de los EM para su análisis y registro; estos EM se



clasificaron en 13 tipos y varios subtipos, incluyendo algunos no contemplados en la clasificación de la ASHP.

En España, se realizó un documento con la adaptación de la taxonomía del NCCMERP, con el permiso de la USP, bajo la coordinación del ISMP-España, por un grupo de trabajo constituido por farmacéuticos de varios centros hospitalarios del país, con la financiación de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (Grupo Ruiz-Jarabo 2000). En la taxonomía española se consideran 15 tipos de EM, ya que se incorporan los errores de frecuencia de administración, preparación incorrecta e incumplimiento del paciente, y no se especifica el error de concentración.

Cuadro 1.11. Tipos de errores de medicación. Adaptación española de la clasificación del NCCMERP.<sup>12</sup>

<b>TIPO DE ERRORES DE MEDICACIÓN</b>
1. Medicamento erróneo: <ul style="list-style-type: none"><li>1.1. Selección inapropiada del medicamento.<ul style="list-style-type: none"><li>1.1.1. Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico que se pretende tratar.</li><li>1.1.2. Historia previa de alergia o efecto adverso similar con el mismo medicamento o con otros similares.</li><li>1.1.3. Medicamento contraindicado. <sup>a</sup></li><li>1.1.4. Medicamento inapropiado para el paciente por su edad, situación clínica o patología subyacente.</li><li>1.1.5. Duplicidad terapéutica.</li></ul></li><li>1.2. Medicamento innecesario. <sup>b</sup></li><li>1.3. Transcripción/dispensación/administración de un medicamento diferente al prescrito.</li></ul>
2. Omisión de dosis o de medicamento. <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>2.1. Falta de prescripción de un medicamento necesario. <sup>d</sup></li><li>2.2. Omisión en la transcripción.</li><li>2.3. Omisión en la dispensación.</li><li>2.4. Omisión en la administración.</li></ul>



Cuadro 1.11. Tipos de errores de medicación. Adaptación española de la clasificación del NCCMERP.<sup>12</sup> (cont.)

TIPO DE ERRORES DE MEDICACIÓN
3. Dosis incorrecta: 3.1. Dosis mayor de la correcta. 3.2. Dosis menor de la correcta. 3.3. Dosis extra.
4. Frecuencia de administración errónea.
5. Forma farmacéutica errónea.
6. Error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento.
7. Técnica de administración incorrecta. <sup>e</sup>
8. Vía de administración errónea.
9. Velocidad de administración errónea.
10. Hora de administración incorrecta. <sup>f</sup>
11. Paciente equivocado.
12. Duración del tratamiento incorrecta. 12.1. Duración mayor de la correcta. 12.2. Duración menor de la correcta. <sup>g</sup>
13. Monitorización insuficiente del tratamiento: 13.1. Falta de revisión clínica. 13.2. Falta de controles analíticos. 13.3. Interacción medicamento-medicamento. 13.4. Interacción medicamento-alimento.
14. Medicamento deteriorado. <sup>h</sup>
15. Falta de cumplimiento por el paciente.
16. Otros.

a) Incluye interacciones contraindicadas.

b) Prescribir/administrar un medicamento para el que no hay indicación.

c) Excluye aquellos casos en que el paciente rehúsa voluntariamente tomar la medicación.

d) Incluye la falta de profilaxis, así como el olvido de un medicamento al escribir la orden médica.

e) Incluye fraccionar o triturar inapropiadamente formas sólidas orales.

f) Incluye la administración del medicamento fuera del intervalo de tiempo programado en cada institución para la administración horaria de la medicación.

g) Incluye retirada precoz del tratamiento.

h) Incluye medicamento caducado, mal conservado, etc.



### **1.6.3 Causas de los errores de medicación.**

El análisis de los EM permite documentar aspectos básicos de los mismos, como son:

- El tipo de problemas que han sucedido.
- El momento del proceso de utilización de los medicamentos en el que se han producido.
- Los daños que han causado a los pacientes.

El aspecto más importante es conocer por qué ocurrieron dichos errores, es decir, identificar las causas que los originaron. El análisis sistemático de las causas de los EM detectados en cada centro o institución sanitaria es fundamental para determinar cuáles son los fallos o puntos débiles del sistema y desarrollar medidas para subsanarlos.<sup>16,17</sup>

Las causas de los EM son muy complejas. En la mayoría de los casos los errores son multifactoriales, debido a que resultan de múltiples factores o fallos, tanto presentes en el sistema, relacionados con la organización, procedimientos de trabajo, medios técnicos, condiciones de trabajo, etc., como relacionados con los profesionales que están en contacto directo con los procesos.

Además, los EM son multidisciplinarios, pues pueden afectar a varios procesos, y por lo tanto, a los diferentes profesionales implicados en la cadena terapéutica. La relación entre tipos y causas de EM es igualmente compleja. Así, un tipo de error de medicación puede atribuirse a varias causas diferentes, y, al contrario, una causa puede estar involucrada en varios tipos de EM diferentes.



Se han publicado distintas clasificaciones sobre las causas de los EM, si bien la diferencia principal reside en los términos utilizados o en los procesos en los que se centran.

La clasificación más utilizada en el momento actual es la de la taxonomía del NCCMERP, empleada por los programas de notificación de EM. En ella se clasifican las causas de los EM en cinco categorías y se definen los 13 factores contribuyentes relacionados con el sistema.

La adaptación española de la taxonomía del NCCMERP agrupa las causas de los EM en seis categorías y especifica 10 factores contribuyentes principales. Asimismo distingue diferentes subcategorías que permiten adaptar la clasificación americana a las características propias del sistema sanitario de nuestro país.

Cuadro 1.12 Causas de los errores de medicación y factores contribuyentes asociados a los sistemas de trabajo. Adaptación española de la clasificación del NCCMERP.<sup>12</sup>

### **CAUSAS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN**

1. Problemas de interpretación de las prescripciones:
  - 1.1. Comunicación verbal incorrecta/ incompleta/ambigua.
  - 1.2. Comunicación escrita incorrecta/ incompleta/ambigua.
  - 1.3. Interpretación incorrecta de la prescripción médica.
2. Confusión en el nombre/apellidos de los pacientes.
3. Confusión en los nombres de los medicamentos:
  - 3.1. Similitud fonética.
  - 3.2. Similitud ortográfica.
4. Problemas en el etiquetado/envasado/ diseño:
  - 4.1. Forma de dosificación (comprimido/cápsula): apariencia similar a



Cuadro 1.12 Causas de los errores de medicación española de la clasificación del NCCMERP.<sup>14</sup>

### **CAUSAS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN**

otros productos en color, forma o tamaño.

4.2. Acondicionamiento primario: información incompleta, apariencia que induzca a error, etc.

4.3. Embalaje exterior: información incompleta, apariencia que induzca a error, etc.

4.4. Prospecto incompleto o que induzca a error.

4.5. Ficha técnica incompleta o que induzca a error.

4.6. Material informativo o publicitario incompleto o que induzca a error.

5. Problemas en los equipos y dispositivos de dispensación/preparación/administración:

5.1. Equipo/material defectuoso.

5.2. Fallos en el sistema automático de dispensación.

5.3. Error en la selección del equipo/dispositivo necesario para la administración del medicamento.

5.4. Fallos del sistema/bomba de infusión.

5.5. Error en el dispositivo de dosificación.

5.6. Otros.

6. Factores humanos:

6.1. Falta de conocimiento/formación sobre el medicamento.

6.2. Falta de conocimiento/información sobre el paciente.

6.3. Lapsus/despiste.

6.4. Falta de cumplimiento de las normas/procedimientos de trabajo establecidos.

6.5. Errores de manejo del ordenador.

6.6. Almacenamiento incorrecto de los medicamentos.

6.7. Error en el cálculo de dosis o velocidad de infusión.

6.8. Preparación incorrecta del medicamento.

6.9. Estrés, sobrecarga de trabajo.



Cuadro 1.12 Causas de los errores de medicación española de la clasificación del NCCMERP.<sup>12</sup>

<b>CAUSAS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>6.10. Cansancio, falta de sueño.</li><li>6.11. Situación intimidatoria.</li><li>6.12. Complacencia/temor a conflictos.</li><li>6.13. Otros.</li></ul>
<b>FACTORES CONTRIBUYENTES ASOCIADOS A LOS SISTEMAS DE TRABAJO</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>1. Falta de normalización de procedimientos:<ul style="list-style-type: none"><li>1.1. Falta de protocolos/directrices actualizados de práctica asistencial.</li><li>1.2. Falta de protocolos de seguridad del uso de los medicamentos.</li></ul></li><li>2. Sistemas de comunicación/información deficientes:<ul style="list-style-type: none"><li>2.1. Falta de prescripción electrónica.</li><li>2.2. Falta de información sobre los pacientes.</li><li>2.3. Falta de sistemas de comunicación efectivos entre los profesionales.</li></ul></li><li>3. Rotura de stock/desabastecimiento.</li><li>4. Sistemas de preparación/dispensación de medicamentos deficientes:<ul style="list-style-type: none"><li>4.1. Falta de sistema de distribución en dosis unitarias.</li><li>4.2. Falta de unidad centralizada de mezclas intravenosas.</li></ul></li><li>5. Personal:<ul style="list-style-type: none"><li>5.1. Falta de disponibilidad de un profesional sanitario.</li><li>5.2. Personal insuficiente.</li><li>5.3. Asignación de personal sin experiencia, personal no fijo, cambios frecuentes de tareas, etc.</li></ul></li><li>5.4. Insuficiente capacitación.</li><li>6. Falta de información a los pacientes sobre los medicamentos.</li><li>7. Falta de programas de asistencia para pacientes ambulatorios (geriátricos, etc.).</li><li>8. Situación de emergencia.</li><li>9. Factores ambientales.</li></ul>



## **1.7 Interacciones farmacológicas (IF).**

Una interacción se produce cuando los efectos de uno o más fármacos son modificados por la presencia de otro fármaco, un preparado fitoterapéutico, un alimento o bebida, o bien, condiciones fisiológicas o patologías propias del paciente. Esa interacción puede resultar en la disminución, anulación o aumento del efecto de uno a varios de los fármacos. Los efectos de las interacciones pueden constituir un problema o tener consecuencias beneficiosas.<sup>18,19</sup>

Es importante mencionar que, existen factores que predisponen a la aparición de IF. En los niños y ancianos, una interacción puede deberse a factores como fisiología humana que no se han desarrollado o van cambiando con la edad. Los pacientes polimedicados aumentan la probabilidad de que puedan existir interacciones entre ellos. En enfermos hepáticos o renales, los fármacos que se metabolizan en el hígado y/o se eliminan por el riñón, el mal funcionamiento de estos órganos puede alterar sus valores en sangre, generalmente aumentándolos.<sup>20</sup>

### **1.7.1 Clasificación de las Interacciones Farmacológicas.**

\* Por el factor con el que interactúa el medicamento:

- Interacciones medicamento-medicamento.

Definidas como una alteración en el efecto farmacológico o potencial de un medicamento por la administración de otro medicamento concomitante.



- Interacciones medicamento-alimento.

Es la consecuencia de la relación física, química o fisiológica entre un medicamento y un producto consumido (alimento o suplemento alimenticio).

- Interacciones medicamento-enfermedad.

Ocurren cuando un medicamento interactúa con una enfermedad o condición y tiene el potencial de exacerbarla.

- \* Por las consecuencias de la interacción:

- Interacciones benéficas.

Existe un incremento en la actividad terapéutica, se potencia la acción de un medicamento con la administración de otro. Esto ocurre cuando los fármacos tienen el mismo mecanismo de acción o potenciación y se da cuando los fármacos producen el mismo efecto por mecanismos de acción diferentes.

- Interacciones perjudiciales.

Existe una disminución de los efectos de uno o ambos fármacos. Cuando se antagoniza el efecto de un fármaco por otra sustancia y el resultado es ineficacia o falla terapéutica.

### **1.7.2 Clasificación de acuerdo a su mecanismo de las interacciones Fármaco-Fármaco.**

Las IF pueden ser a nivel farmacodinámico, farmacocinético o producirse en el momento de la preparación/administración del fármaco o en el tubo digestivo, al entrar en contacto con las diferentes sustancias.<sup>20</sup>



Las IF por su mecanismo fármaco-fármaco se clasifican en Interacciones farmacodinámicas (IFD) e Interacciones farmacocinéticas (IFC):

- \* Interacciones farmacodinámicas.

Las IFD se producen a nivel de la unión fármaco-receptor. Aparecen cuando se administran dos fármacos que ejercen sus efectos en un mismo receptor, en receptores diferentes que provocan efectos contrarios o efectos sumativos. Se debe fundamentalmente a medicamentos, sustancias o estados fisiológicos o patológicos que contribuyen (sinergismo) al efecto terapéutico o tóxico del fármaco, o que disminuyen o contrarresten su efecto terapéutico (antagonismo).

- \* Interacciones farmacocinéticas.

Las IFC son modificaciones cuantificables de la magnitud y duración del efecto de un fármaco, son un cambio en sus concentraciones plasmáticas que es generado por el agente o la situación causante de la interacción. La variación de las concentraciones se debe al agente o farmacocinética propiamente dicha (absorción, distribución, metabolismo o excreción).

- Absorción.

Los fármacos se diseñan para que se absorban a determinadas cantidades y a determinada velocidad. En las interacciones a nivel de absorción se modifica este particular y el fármaco es absorbido en mayor o menor cantidad a la inicialmente prevista y/o se absorbe a mayor o menor velocidad de la prevista. (Cuadro 1.13).



Cuadro 1.13 Interacciones en la absorción de fármacos.<sup>18</sup>

FÁRMACO AFECTADO	FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN	EFEECTO
<ul style="list-style-type: none"><li>• Digoxina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metoclopramida</li><li>• Propantelina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Menor absorción de digoxina</li><li>▪ Ambos por cambio en la motilidad intestinal.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Digoxina</li><li>• Levotiroxina</li><li>• Warfarina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Colestiramina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Menor absorción por formación de complejos.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ketoconazol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiácidos antagonistas H<sub>2</sub></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Menor absorción por dificultades en la disolución del ketoconazol.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Penicilamina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiácidos con iones Al<sup>3+</sup> y/o Mg<sup>2+</sup>, compuestos de hierro y alimentos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Menor absorción por formación de quelatos.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Metotrexato</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neomicina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mala absorción.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Quinolona (ciprofloxacino, levofloxacino, etc)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiácidos con iones Al<sup>3+</sup> y/o Mg<sup>2+</sup>, leche, Fe<sup>2+</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Menor absorción por formación de complejos poco absorbibles.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tetraciclinas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiácidos con iones Al<sup>3+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Bi<sup>2+</sup> y/o Mg<sup>2+</sup>, leche, Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Menor absorción por formación de quelatos.</li></ul>

- Distribución.

Los fármacos son distribuidos con rapidez por todo el organismo a través de la circulación sanguínea, viajan en forma de fracción libre unidos a las proteínas plasmáticas, generalmente a la albúmina. Se establece un equilibrio entre la fracción libre y la conjugada, la unión a las proteínas es reversible. Por lo tanto, a medida que se metaboliza la fracción libre, parte de las que permanecía unidas se liberan y son capaces de ejercer su acción.<sup>18</sup>

Los fármacos pueden competir para unirse a las proteínas plasmáticas y unos pueden desplazar a otros, aumentando o disminuyendo su fracción libre. Esta competencia ocurre continuamente, pero no suele tener repercusiones importantes porque el efecto de esta interacción se amortigua eficazmente. Se cree que este efecto tiene relevancia clínica



en fármacos con una afinidad por las proteínas superior al 90-95% y/o estrecho margen terapéutico.

- Metabolismo.

Son las interacciones más importantes. Se debe tener en cuenta que tanto los alimentos como los fármacos tienen capacidad de inducir (rifampicina y alcohol) o inhibir (cimetidina, ciprofloxacino, omeprazol) los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo o biotransformación de los fármacos.<sup>18</sup>

### 1.7.3 Clasificación de las IF de acuerdo a su gravedad.

Existe una clasificación de la gravedad de la interacción a medicamentos, esta puede dividirse en tres categorías:<sup>18</sup>

- **Grave.** La interacción puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, efectos que comprometan la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
- **Moderada.** Esta interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente, dando como consecuencia un resultado negativo de la farmacoterapia, esto puede causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de



nuevos fármacos para tratar el PRM, o bien la prolongación de la hospitalización del paciente.

- **Leve.** No causa esta interacción daño al paciente, tiene como consecuencia el resultado negativo de la medicación, no se requiere la modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el PRM ni prolonga la hospitalización del paciente.

#### 1.7.4 Clasificación de las IF de acuerdo a su probabilidad.

Las interacciones farmacológicas se clasifican de acuerdo a su probabilidad en:<sup>18</sup>

- **Definida.** Interacción documentada en revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.
- **Probable.** Interacción documentada en estudios analíticos o por la descripción de 3 o más casos.
- **Posible.** Interacción documentada por la descripción de menos de 3 casos por recomendaciones de grupos de expertos.

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones se pueden agrupar en 4 categorías:<sup>18</sup>

- a) Nivel 1 (riesgo muy alto).** Resulta de la combinación de las IF graves y definidas, o graves y probables. La utilización simultánea



de los medicamentos se considera contraindicada (de forma absoluta).

**b) Nivel 2 (riesgo alto).** Resulta de la combinación de las IF graves y posibles; moderadas y definidas, o moderadas y probables. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la pauta posológica y valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.

**c) Nivel 3 (riesgo medio).** Resulta de la combinación de las IF moderadas y posibles; leves y definidas, o leves y probables. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la posología o valorar signos, síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.

**d) Nivel 4 (riesgo bajo).** Resultan de la combinación de las IF leves y posibles. La interacción no tiene relevancia clínica.

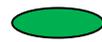
Cuadro 1.14 Interacciones en la absorción de fármacos.<sup>19</sup>

Gravedad	Probabilidad		
	Definida	Probable	Posible
Grave	1 (color rojo)	1 (color rojo)	2 (color naranja)
Moderada	2 (color naranja)	2 (color naranja)	3 (color amarillo)
Leve	3 (color amarillo)	3 (color amarillo)	4 (color verde)

Significado de los colores:



Rojo: Riesgo muy alto



Verde: Riesgo bajo



Naranja: Riesgo alto



Amarillo: Riesgo medio



## 1.8 Tuberculosis.

### 1.8.1. Generalidades.

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa más frecuente en el mundo, también es conocida, como tisis, escrófula y peste blanca. Se han encontrado evidencias del período neolítico, de la presencia de lesiones en restos humanos de momias egipcias, así como en la civilización asiática, griega, romana y precolombina. La enfermedad inició su propagación cuando se vio aumentada la densidad de la población en las grandes ciudades, acompañada de malas condiciones sanitarias, pobreza y hacinamiento, durante la Edad Media y en el Renacimiento.<sup>21,22</sup>

Durante los siglos XVII y XVIII, se consideró como una enfermedad de difícil tratamiento, es por eso que se realizaban ritos sanadores y métodos alternativos para lograr su cura. En el siglo XIX, se obtuvieron avances en el conocimiento de su forma de transmisión; Robert Koch, en 1882, demostró que el agente causal de la enfermedad es *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>21</sup>

En el siglo XX, se desarrolló la vacuna contra la tuberculosis Bacille Calmette-Guérin (BCG), se emplearon cepas atenuadas de *Mycobacterium bovis*; también se desarrolló la prueba de la tuberculina, Purified Proteic Derivative (PPD), esta última, actualmente se utiliza para el diagnóstico de la enfermedad. Además, se descubrieron antibióticos que consiguen curar la enfermedad, como la estreptomycin, la isoniazida y la rifampicina.<sup>23</sup>



La aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1981, llevó al resurgimiento de la TB, lo que resultó que en 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declarara emergencia sanitaria global, al encontrar que un tercio de la población mundial estaba infectada con ella.

En el 2009, la OMS reportó 9.4 millones de casos nuevos, 1.7 millones de muertes anuales y 1.3 millones de individuos infectados simultáneamente con el VIH. Se estima que 1 millón (10%) de casos pertenecen a la población pediátrica.<sup>22</sup>

### **1.8.2 Etiología e inmunopatogenia.**

La TB es una infección bacteriana causada por el complejo llamado *Mycobacterium tuberculosis*, del cual forman parte *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*, entre otros. Suele afectar a los pulmones y se transmite de una persona a otra a través de gotículas generadas en el aparato respiratorio pacientes con enfermedad pulmonar activa.<sup>23</sup>

*M. tuberculosis* es un bacilo aerobio estricto, inmóvil, resistente a la congelación y al frío, sensible a los rayos ultravioleta; posee una pared celular constituida por lípidos en un 20 al 60%, esto impide que se decolore con ácido y alcohol, y tiñe de color magenta con la tinción de Ziehl-Neelsen. Es de crecimiento lento (14 a 24 horas para su división) y el medio de cultivo más utilizado para su aislamiento es el de Lowenstein-Jensen.<sup>19</sup> El bacilo se puede adquirir por diferentes vías: ingestión, inoculación o contaminación, y, la más frecuente, por inhalación, de las gotas de saliva, que pueden llegar a las vías aéreas que provienen de individuos con TB que tosen, estornudan, hablan, ríen



o cantan. Esta infección suele ser asintomática en personas sanas, ya que su sistema inmunológico actúa formando una barrera alrededor de la bacteria. Los síntomas de la TB activa son: tos, en ocasiones con esputo que puede ser sanguinolento, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. Los niños se infectan por contacto directo con un adulto o adolescente, generalmente de su familia cercana (padres, abuelos o hermanos mayores) o de su entorno (escuela, guardería o cuidador); se convierten en centinelas de su comunidad, ya que, un niño enfermo de TB indica la transmisión reciente del bacilo por un adulto infectado.

Los niños menores de 10 años se consideran no bacilíferos, debido a que carecen de suficiente fuerza para toser y no pueden propagar la **enfermedad. Solamente pueden inhalar las partículas menores de 5  $\mu\text{m}$** , que son las que logran penetrar hasta el alvéolo, sitio donde el macrófago alveolar y la célula dendrítica (CD) se encargan de fagocitar el bacilo y producir un aumento en la respuesta inflamatoria, con atracción de otras células, como monocitos, linfocitos y macrófagos.<sup>19</sup> Después de una infección primaria por *M. tuberculosis*, el riesgo de que progrese la enfermedad depende de la edad y de que tan comprometido este el sistema inmunitario. El niño menor de un año tiene el 40% de posibilidades de diseminar la enfermedad y del 10 al 20% de desarrollar tuberculosis meníngea, mientras que el mayor de cinco años tan solo posee el 5% de probabilidades de diseminarla y el 0.5% de desarrollar tuberculosis meníngea.

### **1.8.3 Vacunación con BCG.**

En la tercera década del siglo XX, después de 13 años de haber realizado 227 siembras en papa glicerizada, los investigadores Albert Calmette



y Camille Guérin lograron obtener una vacuna contra la TB a partir de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, la cual fue aislada de una vaca con mastitis tuberculosa, que se denominó Bacilo de Calmette y Guérin (BCG).<sup>19</sup> Se ha demostrado que la vacuna BCG es efectiva en la prevención del 65 al 85% para Tuberculosis Meníngea y Miliar y de 50% para la Pulmonar.<sup>24</sup>

Existen cuatro cepas de BCG: Pasteur 1173 P2 (francesa), Danesa 1331 (Copenhague), Glaxo 1077 y la Tokio 172 (japonesa).

Cuadro 1.15 Vacunas BCG disponibles en México.<sup>21</sup>

<b>Cepa vacunal atenuada de <i>Mycobacterium Bovis</i> cepa BCG</b>	<b>Presentación</b>	<b>Composición de la Dosis (0.1 mL)</b>
Cepa Danesa RT-1331 (Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca; Serum Institute of India, Delhi, India)	Ampolleta con liofilizado para 10 dosis, que se reconstituye con 1 mL de solución salina isotónica inyectable.	De 200,000 a 500,000 UFC
Cepa Glaxo 1077 (GlaxoSmithKline, Bélgica)	Ampolleta con liofilizado para 10 ó 20 dosis, que se reconstituye con 1 ó 2 mL de solución salina isotónica inyectable.	De 200,000 y 1,000,000 UFC
Cepa Tokio 172 (Japanese Institute)	Ampolleta con liofilizado para 10 dosis, que se reconstituye con 1 mL de solución salina isotónica inyectable.	De 200,000 a 3,000,000 UFC

Mundialmente, la vacunación masiva se inició en 1930 y desde 1988, la OMS incluyó la vacuna BCG en el programa "Salud para todos". Desde la década de los '60 en México se aplica rutinariamente y desde 1993 se



incorporó al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). En México la cobertura de vacunación en los menores de cinco años de edad se mantiene alrededor del 95%.

Con excepción de Noruega y la mayor parte de los Estados Unidos, la vacuna BCG se aplica en casi todos los países del mundo. En México, es obligatorio aplicarla a todo recién nacido para favorecer la protección contra las formas graves de la Tuberculosis de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, Para la atención a la salud del niño, que recomienda su administración en todos los recién nacidos.

#### **1.8.4.1 Técnica de aplicación de la vacuna BCG.**

Debido a la dificultad en la técnica de aplicación de la vacuna, se requiere que aplique la vacuna reciba una capacitación adecuada.

La técnica de aplicación de la vacuna es la siguiente.<sup>25</sup>

1. Tomar la jeringa con la mano derecha, con el bisel de la aguja hacia arriba, en un ángulo de  $15^\circ$ , coincidiendo con la escala de la jeringa.
2. Introducir la aguja longitudinalmente por vía intradérmica estricta (el bisel debe verse a través de la piel).
3. Fijar la jeringa con el pulgar izquierdo, colocándolo en el pabellón de la aguja e introducir la vacuna lentamente. Debe formarse una pápula de aspecto parecido a la cáscara de la naranja.
4. Retirar firmemente la aguja del lugar puncionado, estirando la piel para perder la luz del orificio que dejó la aguja y así impedir que salga la vacuna.



5. No se debe dar masaje en el sitio de la aplicación.

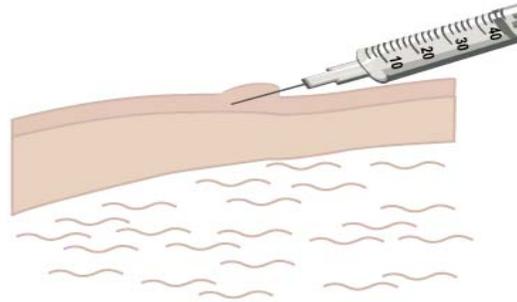


Figura 1.6 Técnica de aplicación de la vacuna BCG.<sup>25</sup>

#### 1.8.4.2 Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) con BCG.

A nivel mundial cerca de 100 millones de recién nacidos son vacunados con BCG cada año; el uso extendido de la vacuna ha reportado pocos ESAVI.<sup>21</sup> El tiempo en el cual se pueden presentar ESAVI con BCG, es decir, la temporalidad, es hasta de 12 meses posteriores a la administración del biológico.<sup>24</sup>

Existen dos factores importantes que se ha relacionado en la incidencia de eventos adversos locales después de la vacunación con BCG:

- **Tipo de cepa.** Se conoce que el perfil de reactogenicidad es distinto dependiendo del tipo: las cepas Pasteur 1173 P2 y danesa 1331 han demostrado provocar más eventos adversos que las cepas Glaxo 1077, Tokio 172-1, o Moreau RDJ.
- **Eventos dependientes de la edad y de la dosis.** Entre más joven es el paciente y cuanto mayor sea la dosis, mayor es la probabilidad de que se produzca un evento.



Aproximadamente del 90 al 95% de las personas vacunadas con la BCG presentan una lesión local específica que evoluciona lentamente pasando por diferentes estadios: nódulo eritematoso, pústula (absceso), costra y úlcera para finalmente quedar en el sitio de inoculación una cicatriz, todo el proceso suele resolverse entre 10 a 12 semanas.<sup>24</sup>

Los eventos más frecuentes de la vacunación son:

- |                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| ▪ No graves:             | ▪ Graves:                     |
| ✓ Linfadenitis regional. | ✓ TB Diseminada (BCGosis), se |
| ✓ Abscesos cutáneos.     | presenta un caso por cada     |
| ✓ Osteítis.              | millón de dosis aplicadas.    |
| ✓ Adenitis múltiples.    |                               |

#### **1.8.4 Epidemiología de la tuberculosis.**

Según datos de 2014, el Informe mundial sobre la TB de la OMS, 1.5 millones de personas fallecieron en 2013 a causa de esta enfermedad, de los cuales 360 000 eran VIH (+). Se estima que el 13% de los 9 millones de personas que contrajeron TB en 2013 eran VIH (+); sin embargo, el número de personas que fallecen a causa de tuberculosis asociada al VIH ha ido disminuyendo desde hace casi diez años.<sup>22,23</sup>

La OMS estima que en el mundo, la TB en el niño representa de 5 a 30% de todos los casos. Se estima que de los 9 millones de casos **nuevos de TB que se reportan cada año en el mundo, un 1'300 000 son menores de 15 años de edad.** De la misma manera, de las 3 millones de muertes que se registran anualmente, 450 000 son niños.<sup>23</sup>



En México, se desarrolló un Modelo de Atención para mejorar la calidad de vida en la población afectada o en riesgo de esta enfermedad, así se ha consolidado un Programa Nacional con la participación comprometida de más de 22 mil líderes en todo el país.

La TB afecta a hombres y mujeres por igual de todas las edades, predomina en jóvenes y en edades medias de la vida, ya que la mitad de los casos tienen entre 15 y 44 años de edad. En México, según los antecedentes epidemiológicos de la TB, se han reconocido grupos de población en riesgo, que por sus características han presentado desde siempre tasas de morbi-mortalidad más elevadas que otros grupos; entre ellos se ubican los adultos jóvenes, mayores de 20 años.<sup>21</sup> Los niños representan el 10% de los casos en México. Las formas pulmonar y ganglionar son las más frecuentes, y las formas graves como la miliar y meníngea siguen presentándose. De acuerdo a un estudio realizado en 2011 por el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE), se cuantificaron 19,445 casos nuevos de TB en todas sus formas y todos los grupos de edades, divididos de la siguiente manera<sup>20</sup> (Tabla 1.1). Del total de casos en niños 1,805 (9.3%) corresponden a menores de 19 años, siendo 1,194 casos en la forma clínica pulmonar y 611 casos de las formas clínicas extrapulmonares.

Tabla 1.1 Casos de TB en todas sus formas registrados en 2011.<sup>23</sup>

Forma pulmonar	Porcentaje (%)
Pulmonar	66%
Extrapulmonar	30%
- Ganglionar	18%
- Miliar	3.8%
- Meníngea	2.4%



Tabla 1.1 Casos de TB en todas sus formas registrados en 2011.<sup>23</sup> (Cont.)

Forma pulmonar	Porcentaje (%)
- Intestinal	2.8%
- Pleural	1.7%
- Ósea	0.9%
- Otras	4.2%

En el Instituto Nacional de Pediatría se han registrado 107 ingresos de pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis en un periodo de tiempo de Enero 2009 a Diciembre 2014, presentándose con mayor frecuencia las formas clínicas: Tuberculosis meníngea, BCGosis y Tuberculosis pulmonar.<sup>26</sup>

Tabla 1.2 Registro de ingresos de pacientes con diagnóstico de TB en el INP.<sup>26</sup>

Año	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTALES
<b>Tb meníngea</b>	2	2	2	2	1	0	9
<b>BCGosis</b>	6	7	3	0	1	1	18
<b>Tb pulmonar</b>	4	1	1	0	2	4	12
<b>Tb otras formas</b>	15	14	15	3	12	9	68
<b>TOTALES</b>	27	24	21	5	16	14	<b>107</b>

Las personas infectadas con el bacilo tuberculoso tienen a lo largo de la vida un riesgo de enfermar de tuberculosis en aproximadamente un



10%. Sin embargo, este riesgo es mucho mayor para las personas cuyo sistema inmunitario está dañado, como ocurre en casos de infección por el VIH, malnutrición o diabetes, o en quienes consumen tabaco.

A lo largo de un año, un enfermo tuberculoso puede infectar a unas 10 a 15 personas por contacto estrecho. Si no reciben el tratamiento adecuado, hasta dos terceras partes de los enfermos tuberculosos mueren.

### **1.8.5 Formas clínicas.**

#### **1.8.5.1 Tuberculosis pulmonar.**

La TB primaria es más frecuente que la reinfección, es una enfermedad sistémica cuya principal expresión clínica es la pulmonar. La TB pulmonar se inicia con la primoinfección tuberculosa, puede conducir a un cuadro agudo con o sin expresión extrapulmonar o bien a un estado de TB Latente.<sup>21,22</sup>

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre o febrícula, por lo general es vespertina, con una duración de más de dos semanas, escalofríos, tos crónicas, pérdida de peso, anorexia o hiporexia y con menor frecuencia apatía, además de cuadros diarreicos de repetición. Los hallazgos en la exploración física son variables de acuerdo a la edad y tiempo de evolución de la enfermedad. Los signos pulmonares pueden encontrarse estertores broncoalveolares, sibilancias localizadas o ambos, secundarios a compresión intrínseca o extrínseca del bronquio, o bien disminución del murmullo vesicular (hipoventilación).<sup>23</sup>



### **1.8.5.2 Tuberculosis miliar.**

Es una enfermedad linfohematógena generalizada (infiltrado micro y macronodular) con formación de granulomas múltiples. Se trata de una expresión de la TB primaria y se desarrolla en los primeros 6 meses de iniciada la enfermedad.

El inicio de la TB miliar habitualmente es subagudo, puede haber fiebre elevada en general de tipo recurrente. Los síntomas respiratorios pueden o no estar presentes. En algunos casos pueden producirse adenomegalias (cervicales e inguinales), esplenomegalia, hepatomegalia o afección del sistema nervioso central.<sup>21,22</sup>

### **1.8.5.3 Tuberculosis ganglionar.**

Es la más frecuente y representa el aproximadamente el 50% de las formas extrapulmonares, también es llamada linfadenopatía tuberculosa (TBL). Los síntomas son habitualmente raros, la prueba de PPD es mayor de 10 mm de induración en el 30% al 70% de los casos. La linfadenitis por micobacterias no tuberculosas (LNTB), generalmente afecta un solo ganglio, rara vez tienen compromiso pulmonar y la prueba del PPD por lo general es no reactor.<sup>21,22</sup>

### **1.8.5.4 Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (meningitis).**

Es la invasión del Sistema Nervioso Central, generalmente provocado por la diseminación linfohematógena. Se puede presentar a cualquier edad sin embargo es más frecuente en preescolares. Representa una de



las formas más graves debido a su elevada mortalidad y secuelas neurológicas.<sup>21,22</sup>

En este tipo de tuberculosis, *M. tuberculosis* se disemina al cerebro mediante tubérculos que se localizan en la región subependimaria y en la superficie de la corteza cerebral. Cuando los tubérculos se rompen, hay liberación de *M. tuberculosis* y antígenos que originan meningitis, hay producción de exudado y fibrosis que resulta en hidrocefalia por bloqueo de las cisternas interpeduncular y agujeros de Luschka y Magendie. Se describen tres estadios en la Tuberculosis del sistema del nervioso central:

Cuadro 1.16 Estadios de Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.<sup>22</sup>

Estadio	Manifestación
<b>Primero</b>	Se presentan manifestaciones inespecíficas como: irritabilidad, anorexia, vómito, astenia y fiebre de más de una semana de duración.
<b>Segundo</b>	Se caracteriza por datos encefálicos como somnolencia alternando con irritabilidad, cefalea, vómitos, signos meníngeos como: rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky y reflejos osteotendinosos aumentados, puede haber afección de pares craneales (principalmente los oculomotores III, IV, VI y VII facial), crisis convulsivas focales o generalizadas y fiebre elevada.
<b>Tercero</b>	Se caracteriza por alteraciones graves del estado de alerta pudiendo llegar el paciente en coma, espasticidad generalizada, datos de hipertensión endocraneana grave como pulso y respiraciones irregulares, hipertensión arterial, ocasionalmente se observa papiledema.

#### 1.8.5.5 Tuberculosis renal.

Es raro en niños menores de 5 años, su diagnóstico es más frecuente que ocurra durante la adolescencia. Es un tipo tardío, de la manifestación de la Tuberculosis pulmonar y miliar.



La diseminación hematológica puede iniciar desde el glomérulo; desde ahí los bacilos tuberculosos ocasionan lesiones diminutas caseosas, llegando a los túbulos renales en la zona entre la pirámide renal y la corteza, provocando una masa caseosa y encapsulada que posteriormente se puede calcificar *in situ* o llegar a la pelvis del riñón, formando una cavidad análoga a la cavidad pulmonar. La infección puede ser unilateral o bilateral y puede extenderse a la vejiga. Aunque es una complicación de una Tuberculosis miliar, en muy pocos casos los bacilos tuberculosos se pueden recuperar en la orina.

Las manifestaciones clínicas que se presentan son disuria, hematuria, piuria, proteinuria, algunos casos de fiebre, en la mayoría se presenta hematuria microscópica acompañándose de pérdida de peso.<sup>21,22</sup>

#### **1.8.5.6 Tuberculosis genital.**

Surge como una lesión metastásica durante la diseminación linfohematológica, ocasionalmente por extensión directa o una lesión adyacente de hueso, intestino o vías urinarias. Las manifestaciones clínicas son dolor abdominal bajo, amenorrea, masa abdominal, ascitis, los síntomas generales pueden o no presentarse; en el género masculino existe a nivel inguinal un nódulo localizado que puede drenar material caseoso, dolor escrotal, dolor suprapúbico, masa testicular, linfadenopatía regional.<sup>22</sup>

#### **1.8.5.7 Tuberculosis peritoneal.**

Es una forma subaguda, fibroadhesiva, caracterizada por fiebre de más de dos semanas de evolución, distensión y dolor abdominal, formación



de líquido de ascitis, datos de suboclusión intestinal, ataque al estado general, hepato y esplenomegalia. Se debe a bacilos deglutidos, la diseminación linfohematógena a partir de un foco primario, por contigüidad con un ganglio linfático infectado mesentérico o por ingestión de leche proveniente de vacas con Tuberculosis bovina.<sup>22</sup>

#### **1.8.5.8 Tuberculosis osteoarticular.**

En este tipo de TB, *M. tuberculosis* puede alcanzar cualquier hueso o articulación por diseminación linfohematógena a partir de un foco pulmonar primario o por contigüidad con un ganglio linfático paravertebral. El riesgo de que esto suceda es mayor en los niños más pequeños y casi todos se producen dentro de los 3 años después de la infección primaria, pero también puede ocurrir más tarde.<sup>22</sup>

- **Vertebral.** Es la forma más común de TB osteoarticular; es más frecuente en la columna dorsal y la dorsolumbar, con destrucción de los cuerpos vertebrales (Mal de Pott) o de los arcos posteriores (enfermedad de Lannelongue).
- **Cadera.** Llamada coxitis o coxalgia, es más frecuente en niños de 3 a 6 años. El foco de inicio puede ser a nivel del cuello de la cabeza femoral o cotiloideo con invasión a la articulación.
- **Rodilla.** También llamado tumor blando y ocupa el tercer lugar en frecuencia. Es de comportamiento bimodal, con picos en la edad escolar y después de los 15 años. Para su mejor comprensión fisiopatogénica se separa en una fase sinovial y otra ósea.



- ✓ La **fase sinovial** se inicia como una sinovitis, evoluciona a un absceso frío intraarticular (periodo de estado) con líquido sinovial espeso que distiende los fondos de saco articulares, hasta llegar a las partes periarticulares y la piel.
- ✓ La **fase ósea** da lugar a lesiones epifisarias subcondrales, que contienen material infectante y puede destruir la articulación. Durante este periodo se pueden afectar por contigüidad el fémur y la tibia con destrucción de los ligamentos y desplazamientos (luxaciones y subluxaciones) de la articulación afectada.

#### 1.8.5.9 Tuberculosis ocular.

Es una infección localizada en las estructuras intraoculares donde la zona afectada con mayor frecuencia es la coroides, en forma de tubérculos coroideos, coroiditis y coriorretinitis. En ocasiones la TB ocular sintomática es infrecuente pero pueden presentarse lesiones en pacientes con TB meníngea. En la exploración ocular se pueden observar los tubérculos coroideos caracterizados como nódulos subretinianos blanco-amarillentos, observados con mayor frecuencia en el polo ocular posterior. No suelen existir signos de inflamación ocular ni afectación campimétrica o de agudeza visual. En el estudio de fondo de ojo por refringencia (AFG) se muestra hipofluorescencia precoz con difusión e hiperfluorescencia tardías. Excepcionalmente puede presentarse proptosis, dolor ocular, limitación de movimientos oculares y disminución de la agudeza visual. En estos casos el diagnóstico diferencial debe hacerse con celulitis orbitaria y retinoblastoma.<sup>21,22</sup>



#### **1.8.5.10 Tuberculosis en oído.**

Es muy poco frecuente. El sitio principalmente afectado es el oído medio, con evolución subaguda o crónica, se caracteriza por la presencia o no de otalgia, perforación de la membrana timpánica, otorrea purulenta refractaria al tratamiento antibiótico, la hipoacusia progresiva puede dar lugar a retraso en el lenguaje. Se puede acompañar de fiebre, astenia y pérdida de peso, así como de adenopatías auriculares y parálisis del VII par en la fase temprana de la enfermedad. Las manifestaciones vestibulares son poco frecuentes.<sup>22</sup>

#### **1.8.5.11 Tuberculosis cutánea.**

La piel, como cualquier otro órgano puede ser afectada por el complejo Tuberculosis en particular la variedad *M. huminis* y *M. bovis*, ya sea directamente o bien a través de sus componentes antigénicos. *M.tuberculosis* da lugar a cuadros dermatológicos que no solo dependen de su patogenicidad sino también de las reacciones entre éste y el hospedero. La piel es un órgano poco receptivo para el bacilo de Koch, por lo que no resulta fácil su adaptación para invadirla y pierde algo de virulencia lo que hace que las manifestaciones cutáneas sean más variadas, presentándose en diferentes formas clínicas, más crónicas y a veces no encontrarse bacilos, ya que la piel está reaccionando desde un foco primario en donde se encuentra la TB.

La Tuberculosis Cutáneo-Mucosa puede desarrollarse en cualquiera de sus formas, ya sea por infección exógena directa, por contigüidad o por diseminación linfática o hematológica.<sup>22</sup>



### 1.8.5.12 Tuberculosis perinatal.

La TB perinatal se clasifica en congénita y neonatal. La primera es adquirida en útero y la segunda por contagio a partir de la madre, nodriza u otro enfermo con TB.<sup>21,22</sup>

- **Congénita.** Es la infección fetal causada por *M. tuberculosis*. Existen tres mecanismos de transmisión a partir de una bacteremia materna: de la placenta infectada al cordón umbilical, por bronco aspiración o por ingestión de líquido amniótico infectado.
- **Neonatal.** Se adquiere durante el parto por deglución o cuando la piel o las mucosas lesionadas del niño se ponen en contacto con secreciones transvaginales contaminadas. Después de nacer, por ingestión de leche contaminada o inhalación de gotas infectantes.

### 1.8.6 Fármacos antituberculosis.

Los fármacos de primera línea son los que se utilizan en el tratamiento primario de la tuberculosis: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Estreptomina (S), (HRZS), que son fármacos con actividad bactericida de diferente intensidad, son considerados de primera línea de acuerdo a su eficacia y tolerabilidad. También se usa etambutol (E), el cual es bacteriostático.

Entre los fármacos son considerados como de segunda línea se encuentran las quinolonas, la capreomicina, la protionamida, la etionamida, la kanamicina y la rifabutina que tienen actividad bactericida, y los ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, clofasimina y macrólidos que tienen actividad bacteriostática.<sup>27</sup>



El esquema terapéutico ampliamente utilizado consta de dos fases: una inicial, intensa, diaria pero corta y otra menos intensa y más prolongada. La terapia DOTS (Directly Observed Therapy Short) recomendada por la OMS en pacientes con cepas sensibles consta de una combinación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycinina o etambutol durante 2 meses, y luego una combinación de isoniazida y rifampicina por 4 meses.<sup>28</sup>

El mecanismo de acción de los fármacos antituberculosis de primera línea se describen en el siguiente cuadro:

Cuadro 1.17 Mecanismo de acción de los fármacos antituberculosis de primera línea.<sup>27</sup>

<b>Fármaco de primera línea</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
Isoniazida	Inhibe la síntesis del ácido micólico, constituyente importante de la pared celular micobacteriana, la exposición lleva a la pérdida de la ácido resistencia y al descenso de la cantidad de lípidos.
Etambutol	Inhibe la síntesis de componentes de la pared micobacteriana y la incorporación del ácido micólico a la pared celular de la micobacteria.
Pirazinamida	Es de suma importancia la acción de la enzima pirazinamidasa. Las cepas de micobacterias susceptible a este fármaco sintetizan pirazinamidasa, que es una enzima que transforma la pirazinamida en su metabolito activo, el ácido pirazinoico
Rifampicina	Inhibe a la ARN polimerasa dependiente de ADN de la micobacteria, específicamente la fracción beta de la enzima, bloqueando así la síntesis de ARN, inhibiendo la expresión de genes y causando posteriormente la muerte celular. Posee actividad bactericida.
Estreptomycinina	Es un aminoglicósido, cuya acción es bactericida, ejerciendo su acción contra bacilos tuberculosos extracelulares de crecimiento rápido y en medio alcalino. Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de proteica al unirse a las subunidades 30s y 50s del ribosoma.



### 1.8.7 Tratamiento.

El tratamiento tiene los objetivos siguientes:

- Interrumpir la cadena de transmisión de *M. tuberculosis*.
- Prevenir las complicaciones y secuelas.
- Proporcionar curación.
- Evitar la muerte por TB.

El tratamiento lo prescribe el personal médico y debe ser estrictamente supervisado por personal de salud. Se administra en cualquiera de sus formas se distingue en: 1) primario acortado, 2) retratamiento con fármacos de primera línea, 3) retratamiento estandarizado con fármacos de segunda línea para TB-MFR y 4) retratamiento individualizado con fármacos de segunda línea para TB-MFR o 5) de acuerdo a antecedente de tratamiento.<sup>29</sup>

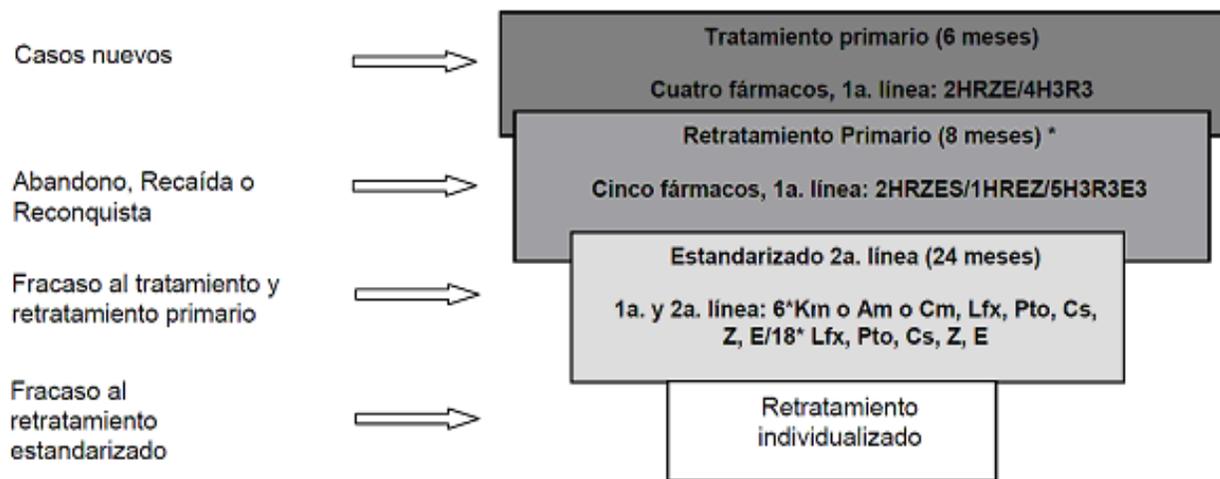


Figura 1.7 Pirámide de Éxito de Tratamiento.<sup>29</sup>

- 1a. línea: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Estreptomina (S).
- 2a. línea: Kanamicina (Km), Amikacina (Am), Capreomicina (Cm), Etionamida (Eto), Protionamida (Pto), Ofloxacina (Ofx), Levofloxacina (Lfx), Moxifloxacina (Mfx) y Ciclocerina (Cs).



NOTA DE RETRATAMIENTO PRIMARIO (8 MESES):

\* Utilizar sólo en caso de recaída o reconquista, si el paciente cumple criterios de fracaso, presente el caso al (Comité Estatal de Fármaco resistencia) COEFAR. En la pirámide de éxito de tratamiento, los números que preceden a la inicial del fármaco indican el tiempo en meses por el cual hay que administrarlo; las diagonales, el cambio de fase; los subíndices, el número de dosis del medicamento por semana. De no haber ningún número en forma de subíndice, el medicamento se administra diariamente de lunes a sábado.

### 1.8.7.1 Esquemas de tratamiento.

El tratamiento incluye fármacos bactericidas y bacteriostáticos, que combinados proporcionan una rápida cura microbiológica y menor duración del tratamiento. La cooperación de la familia y apego al tratamiento es de vital importancia para la curación. Para seleccionar el esquema, se debe identificar si la presentación es pulmonar o extrapulmonar y si se trata de un caso nuevo, de reingreso, fracaso, recaída o multitratado.

Los fármacos de primera línea que se utilizan en el tratamiento primario de la tuberculosis son: H, R, Z, S y E, cuyas presentaciones, dosis y reacciones adversas se señalan en la NOM-006-SSA2-2013, "**Para la prevención y control de la tuberculosis**".<sup>29</sup> En niños menores de ocho años se deben administrar cuatro fármacos en presentación separada de acuerdo con las dosis indicadas en la NOM-006-SSA2-2013, sin exceder la dosificación del adulto.

El tratamiento primario acortado incluye los siguientes fármacos: H, R, Z y E y se aplica a todo caso diagnosticado por primera vez y se debe administrar aproximadamente durante veinticinco semanas, hasta completar ciento cinco dosis, dividido en dos etapas: fase intensiva, sesenta dosis (diario de lunes a sábado con H-R-Z-E); y fase de sostén,



cuarenta y cinco dosis (intermitente, tres veces a la semana, con H-R), según se indica en cuadro 1.18.

Cuadro 1.18 Esquema de tratamiento primario acortado para tuberculosis.<sup>29</sup>

<b>Fase intensiva</b>	Diario, de lunes a sábado, hasta completar sesenta dosis, administración en una toma.
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)	Dosis: 600 mg 300 mg 1,500 a 2,000 mg 1,200 mg
<b>Fase de sostén</b>	Intermitente, tres veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar cuarenta y cinco dosis. Administración en una toma.
Fármacos: Isoniacida (H) Rifampicina (R)	Dosis: 800 mg 600 mg

Cuadro 1.19 Tratamiento en niños en tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.<sup>29,30</sup>

Localización	Fase inicial fármacos (meses)	Fase de sostén (meses)	Duración
Pulmonar	HRZE (2)	HR (4)	6 meses
Extrapulmonar			
Ganglionar	HRZE (2)	HR (7)	9 meses
Genitourinaria	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Meningea	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Miliar o sistemática	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Ósea y articular	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Pleural	HRZE (3)	HR (9)	12 meses
Pericárdica	HRZE (3)	HR (9)	12 meses
Peritoneal	HRZE (3)	HR (9)	12 meses
Congénita	HRZE o E (2)	HR (7)	9 meses
Cutánea, ótica y ocular	HRZE (2)	HR (10)	12 meses



Para las personas que pesen menos de cincuenta kg, la dosis se calcula por kilogramo de peso en dosis máxima y se maneja con fármacos en presentación por separado, como se indica en el cuadro 1.18. El tratamiento primario para TB con confirmación bacteriológica debe tener seguimiento mensual con baciloscopia hasta el término del tratamiento. En TB no confirmada, extrapulmonar, diseminada y en niños, el seguimiento debe ser clínico mensual y radiológico con la frecuencia que indique el médico tratante.

En todos los pacientes con TB ósea, se aconseja que el tratamiento sea administrado durante nueve meses, dividido en dos etapas:<sup>29</sup>

- Fase intensiva (bactericida), dos meses (diario de lunes a sábado con H, R, Z y E; en niños se puede dar diario).
- Fase de sostén (esterilizante), siete meses (intermitente, tres veces a la semana, con H y R).

En el caso de TB del sistema nervioso y linfohematógena (diseminada), el tratamiento deberá administrarse durante doce meses (la fase de sostén deberá administrarse durante diez meses). Cuando un paciente abandona el tratamiento o recae a un tratamiento primario acortado, se sugiere un retratamiento con cinco fármacos de primera línea. Cuando un paciente fracasa se recomienda que sea revisado por el COEFAR para dictaminar un esquema con fármacos de segunda línea.

El retratamiento primario de la tuberculosis incluye los siguientes fármacos: H, R, P, E y S, hasta completar ciento cincuenta dosis, dividido en tres fases:<sup>29</sup>

- **Fase intensiva:** sesenta dosis (diario de lunes a sábado con H, R, Z, E y S).



- **Fase intermedia:** treinta dosis (diario de lunes a sábado con H, R, Z y E).
- **Fase de sostén:** sesenta dosis (intermitente tres veces a la semana con H, R y E).

Como se indica en el cuadro 1.20:

Cuadro 1.20 Retratamiento primario para tuberculosis.<sup>29</sup>

<b>Fase intensiva:</b>	Diario de lunes a sábado hasta completar sesenta dosis, administración en una toma.
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Estreptomicina (S)	Dosis (separados): 600 mg 300 mg 1,500 a 2,000 mg 1,200 mg 1,000 mg (IM)
<b>Fase intermedia:</b>	Diario, de lunes a sábado hasta completar treinta dosis.
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)	Dosis: 600 mg 300 mg 1,500 a 2,000 mg 1,200 mg
<b>Fase de sostén:</b>	Intermitente: Tres veces por semana, lunes, miércoles y viernes hasta completar sesenta dosis. Administración en una toma.
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Etambutol (E)	Dosis (separados): 800 mg 600 mg 1,200 mg

### 1.8.8 Interacciones con fármacos antituberculosis.

Las interacciones medicamentosas son muy frecuentes para la rifampicina, como las existentes con antidiabéticos orales, dicumarínicos, anticonceptivos, anticomiciales, metadona, corticoides, ciclosporina y algunos antirretrovirales.<sup>31</sup>



En los pacientes que reciben estos tratamientos es necesario un seguimiento clínico, realizar control de los niveles sanguíneos de los fármacos implicados y ajustar las dosis en función del tipo y grado de interacción.

Por otro lado, los pacientes con VIH con valores de CD4+ por encima de **200/ $\mu$ L, probablemente se puede esperar a completar** el tratamiento de TB antes de introducir el tratamiento antirretroviral para evitar las interacciones y toxicidad añadida; en los pacientes con CD4+ entre 50-100 y 200/  $\mu$ L **se podría esperar a completar los 2 meses iniciales de** tratamiento antituberculoso y en los pacientes con CD4+ de proteasa, se aconseja no utilizar los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o ajustar las dosis.



Cuadro 1.21 Interacciones fármaco-fármaco con medicamentos antituberculosos.<sup>31</sup>

<b>FÁRMACO</b>	<b>NIVELES AUMENTADOS POR:</b>	<b>NIVELES DISMINUIDOS POR:</b>	<b>AUMENTA LOS NIVELES DE:</b>	<b>DISMINUYE LOS NIVELES DE:</b>
Isoniazida.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Etionamida.</li><li>- Propanolol.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prednisolona.</li><li>- Hidróxido de Aluminio.</li><li>- Laxantes.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fenitoína.</li><li>- Carbamazepina.</li><li>- Primidona.</li><li>- Barbitúricos.</li><li>- Warfarina.</li><li>- Diazepam.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ketoconazol.</li></ul>
Pirazinamida.			<ul style="list-style-type: none"><li>- Probenecid.</li></ul>	
Etambutol.		<ul style="list-style-type: none"><li>- Hidróxido de Aluminio.</li></ul>		
Rifampicina.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Probenecid.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pirazinamida.</li><li>- Ketoconazol.</li><li>- Clofazimina.</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>- Warfarina.</li><li>- Sulfonilureas.</li><li>- Azoles.</li><li>- Digoxina.</li><li>- Quinidina.</li><li>- Propafenona.</li><li>- Propranolol.</li><li>- Metoprolol.</li><li>- Verapamil.</li><li>- Nifedipino.</li><li>- Sinvastatina.</li><li>- Fluvastatina.</li><li>- Glucocorticoides.</li><li>- Ciclosporina.</li><li>- Tracolimus.</li><li>- Ciclofosfamida.</li><li>- Tamoxifeno.</li><li>- Fenitoína.</li><li>- Barbitúricos.</li><li>- Teofilina.</li><li>- Sulfasalacina.</li><li>- Vitaminas D y K.</li><li>- Metadona.</li><li>- Codeína.</li><li>- Inhibidores de la proteasa.</li><li>- Zidovudina.</li><li>- Nevirapina.</li><li>- Doxiciclina.</li><li>- Eritromicina.</li><li>- Claritromicina.</li><li>- Cloranfenicol.</li><li>- Metronidazol.</li><li>- Midazolam.</li><li>- Diazepam.</li></ul>



En cuanto a las interacciones con alimentos, se encuentran registradas en la literatura en el cuadro 1.22:

Cuadro 1.22 Interacciones fármaco-fármaco con medicamentos antituberculosis.<sup>31</sup>

MEDICAMENTO	TIPO DE ALIMENTO	TIPO DE INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN
Isoniazida	Alimentos en general.	Absorción retardada o disminuida.	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas (excepto si hay molestias gástricas).
Rifampicina	Alimentos en general.	Disminución de la absorción y aumento del metabolismo de primer paso.	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

### **1.8.11 Reacciones adversas relacionadas a fármacos antituberculosis.**

Aún cuando los fármacos antituberculosis de primera línea son bien tolerados en el paciente pediátrico, pueden dar lugar a reacciones secundarias o adversas que llegan a ser graves e incluso ponen en riesgo la vida del enfermo, por lo que es de vital importancia que sean detectadas oportuna y adecuadamente; ya que influirá en la morbimortalidad de la reacción adversa.<sup>32,33</sup>

El riesgo elevado para presentar reacciones adversas se observa en caso de desnutrición, insuficiencia hepática o renal, infección por VIH, Tb diseminada y avanzada, tratamiento antituberculosis irregular, atopía,



anemia grave, Diabetes Mellitus y antecedentes familiares de reacciones adversas de este tipo.

Es indispensable instruir al personal de los servicios de salud, al paciente y a los familiares sobre la posibilidad de que se presenten RAM.

En los pacientes que presenten ictericia asociada al tratamiento es necesario llevar a cabo las acciones siguientes:

1. Suspender el tratamiento antituberculosis.
2. Valoración por el especialista, quien decidirá si amerita la hospitalización urgente.
3. Llevar a cabo pruebas de función hepática.
4. Al mejorar la condición clínica y de los resultados de las pruebas de laboratorio, se reiniciará el nuevo esquema antituberculosis más adecuado con el ajuste de la dosis de cada fármaco al peso del paciente.
5. En caso de que el paciente esté recibiendo otros fármacos (especialmente antirretrovirales) se deben evaluar sus interacciones.

Cuadro 1.23 Reacciones adversas a fármacos antituberculosis de primera línea.<sup>32,33</sup>

<b>FÁRMACOS /ACCIÓN</b>	<b>PENETRACIÓN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	<b>EXÁMENES CLÍNICOS DE MONITOREO</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
Isoniacida (H) Bactericida extra e intracelular.	Buena	▪ Pruebas de función hepática: Aspartato amino transferasa y Alanina amino transaminasa.	- Hepatitis. - Hipersensibilidad. - Síndrome lupoide. - Neuritis.



Cuadro 1.23 Reacciones adversas a fármacos antituberculosis de primera línea. (Continuación)<sup>32,33</sup>

FÁRMACOS /ACCIÓN	PENETRACIÓN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	EXÁMENES CLÍNICOS DE MONITOREO	REACCIONES ADVERSAS
Rifampicina (R) Bactericida todas poblaciones Esterilizante.	Buena	<ul style="list-style-type: none"><li>Pruebas de función hepática: Aspartato amino transferasa y Alanina amino transaminasa.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Hepatitis.</li><li>Reacción febril.</li><li>Púrpura.</li><li>Hipersensibilidad.</li><li>Intolerancia oral.</li></ul>
Pirazinamida (Z) Bactericida intracelular Esterilizante.	Buena	<ul style="list-style-type: none"><li>Pruebas de función renal (ácido úrico).</li><li>Pruebas de función hepática: Aspartato amino transferasa y Alanina amino transaminasa.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Hiperuricemia.</li><li>Hepatitis.</li><li>Vómitos.</li><li>Artralgias.</li><li>Hipersensibilidad cutánea.</li></ul>
Etambutol (E) Bacteriostático extra e intracelular.	Buena	<ul style="list-style-type: none"><li>Agudeza visual.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Neuritis óptica.</li><li>Discriminación rojo-verde.</li></ul>
Estreptomina (S) Bactericida extracelular.	Pobre	<ul style="list-style-type: none"><li>Función vestibular: Audiometría.</li><li>Pruebas de función renal: creatinina.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Bloqueo neuromuscular</li><li>Lesión VIII par</li><li>Hipersensibilidad</li><li>Nefrotoxicidad</li></ul>

Cuadro 1.24 Reacciones adversas a fármacos antituberculosis de segunda línea.<sup>32,33</sup>

FÁRMACOS	MODO DE ACCIÓN	REACCIONES ADVERSAS
Cicloserina. (Cs)	Bacteriostática	<ul style="list-style-type: none"><li>Psicosis.</li><li>Convulsiones.</li><li>Depresión.</li><li>Cefalea.</li></ul>
Etionamida. (Et)	Bactericida.	<ul style="list-style-type: none"><li>Trastornos gastrointestinales.</li><li>Anorexia Hepatotxicidad.</li><li>Hipersensibilidad.</li><li>Edema local.</li></ul>



Cuadro 1.24 Reacciones adversas a fármacos antituberculosis de segunda línea. (Continuación)<sup>32,33</sup>

<b>FÁRMACOS</b>	<b>MODO DE ACCIÓN</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
Protionamida. (Pt)	Bactericida.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Espasticidad.</li><li>- Trastornos gastrointestinales.</li><li>- Anorexia Hepatotoxicidad.</li><li>- Hipersensibilidad.</li><li>- Edema local.</li></ul>
Ciprofloxacina. (Cx)	Bactericida.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Trastornos gastrointestinales.</li><li>- Vértigo.</li><li>- Hipersensibilidad.</li><li>- Cefalea.</li></ul>
Ofloxacina. (O)	Bactericida.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Trastornos gastrointestinales.</li><li>- Vértigo.</li><li>- Hipersensibilidad.</li><li>- Cefalea.</li></ul>
Ácido para-aminosalicílico. (PAS)	Bacteriostática	<ul style="list-style-type: none"><li>- Trastornos gastrointestinales.</li><li>- Hipersensibilidad.</li><li>- Hepatotoxicidad.</li><li>- Acumulación de sodio.</li></ul>
Capreomicina. (Cm)	Bactericida.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicidad auditiva.</li><li>- Vestibular.</li><li>- Renal.</li></ul>
Amikacina. (Amk)	Bactericida.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicidad auditiva.</li><li>- Vestibular.</li><li>- Renal.</li></ul>
Kanamicina. (Km)	Bactericida.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicidad auditiva.</li><li>- Vestibular.</li><li>- Renal.</li></ul>



# **CAPITULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **CAPITULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se llevó a cabo el SFT, de 78 pacientes pediátricos con diagnóstico de Tuberculosis, en el Laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación "Joaquín Cravioto" del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México. El estudio se realizó a partir de julio de 2014 a mayo de 2015.

### **2.1 Diseño experimental.**

Se realizó un estudio de incidencia y prevalencia, de cohorte, ambispectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, a partir de la revisión de expedientes clínicos de pacientes pediátricos.

### **2.2 Selección de la población de estudio.**

#### **2.2.1 Criterios de inclusión.**

- 1) Pacientes pediátricos de ambos géneros, menores de 18 años, cuyo tratamiento fue vigilado por el servicio de epidemiología del INP y su tratamiento antituberculosis fue dosificado en el laboratorio de farmacología.
- 2) Pacientes hospitalizados o ambulatorios con diagnóstico de Tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas y que recibieron un tratamiento esquematizado en el INP.
- 3) Pacientes pediátricos con expediente clínico y documentos fuente completos (estudios de laboratorio), que permitió el llenado del formato de datos personales diseñado para este estudio.



### 2.2.2 Criterios de exclusión

- 1) Pacientes que no tenían expediente clínico disponible para el SFT.
- 2) Pacientes con expedientes incompletos o que el paciente no proporcionó la información suficiente para detectar y describir la RAM o que no fueron tratados con medicamentos antituberculosis.

### 2.3 Material.

- \* Listado de pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis que fueron atendidos por el servicio de epidemiología en colaboración con el laboratorio de farmacología.
- \* Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el INP.
- \* Formato de recolección de datos diseñado de acuerdo con los criterios o lineamientos del Método Dáder para el SFT para la captura de los datos demográficos de los pacientes y estudios de gabinete y laboratorio, farmacoterapia, evaluación de eficacia y seguridad de los medicamentos (Anexo 1).
- \* Formato especial diseñado para identificar problemas relacionados con los medicamentos (Anexo 2).
- \* Formato especial diseñado para identificar resultados negativos asociados con la medicación (Anexo 3).
- \* Formato de reporte de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de la COFEPRIS (Anexo 4).
- \* Formato de Algoritmo de Naranjo (Anexo 5).
- \* Formato especial diseñado para identificar interacciones farmacológicas (Anexo 6).
- \* Formato especial diseñado para identificar errores de medicación (Anexo 7).



- \* Bases de datos Tuven Health Analytic Micromedex 2.0®, Athenahealth Company Epocrates Online® y UpToDate®.
- \* NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 "Instalación y operación de la farmacovigilancia".
- \* Programas de Microsoft Office Excel y Word 2010 ®

## 2.4 Metodología.

- \* Se solicitó al laboratorio de farmacología del INP el listado correspondiente a los números de expedientes y nombres de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que ingresaron al INP durante el periodo 2012-2014.
- \* Se revisó y analizó cada expediente seleccionando la población de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
- \* Se diseñó el formato de recolección de datos (Anexo 1) para obtener la información requerida del expediente clínico del paciente, con el cual se evaluó la eficacia, necesidad y seguridad de los medicamentos.

Los siguientes datos fueron los que se obtuvieron:

- Datos generales del paciente: Nombre del paciente, edad, género, nivel socioeconómico, estado nutricional, procedencia y tipo de consulta.
- Hallazgos clínicos del diagnóstico: Pruebas de laboratorio confirmativas para el diagnóstico, tipo de TB, medición de enzimas hepáticas.
- Fármacos antituberculosis que el paciente recibió, dosis diaria, vía de administración, fecha de inicio, fecha de término.
- Enfermedades concomitantes.
- Farmacoterapia concomitante.



- \* Los PRM fueron identificados con ayuda del formato especial diseñado (Anexo 2) y los RNM que se presentaron en la población pediátrica en estudio, para poder identificarlos se utilizó el formato especial diseñado para RNM (Anexo 3). Estos resultados no adecuados en la salud del paciente asociados a la farmacoterapia y al uso fallo en el uso de los medicamentos fueron detectados a través del SFT.
- \* Después de llenar el anexo 1, se obtuvieron las SRAM las cuales fueron reportadas en el formato de Sospechas Adversas a los Medicamentos de COFEPRIS (Anexo 4).
- \* Se caracterizaron las SRAM de acuerdo a lo establecido por la NOM-220-SSA1-2012 "Instalación y operación de la farmacovigilancia", la causalidad se determinó utilizando el algoritmo de Naranjo clasificándolas en: cierta (definida), probable, posible o dudosa, posteriormente se clasificaron de acuerdo a la severidad en: leve, moderada, severa y grave (Anexo 5) y de acuerdo al órgano o sistema afectado.
- \* De acuerdo a la farmacoterapia con medicamentos antituberculosis y la farmacoterapia concomitante se identificaron las interacciones farmacológicas con ayuda de las bases de datos digitales Tuven Health Analytic Micromedex 2.0®, Athenahealth Company Epocrates Online® y UpToDate® (Anexo 6).

La cuales se clasificaron las IF de acuerdo a:

- Interacciones farmacocinéticas
  - Subclasificación: Gravedad, probabilidad, órgano o sistema.
- \* Se diseñó el formato de Errores de Medicación para su identificación y clasificación (Anexo 7), los datos se registraron en una base de datos de Microsoft Excel 2007 en la que se identificó a cada paciente por nombre, diagnósticos, análisis



clínicos relevantes si se disponía de ellos, prescripciones fechadas con nombre genérico del fármaco, dosis, vía y frecuencia de administración, considerando la información contenida en las hojas de prescripciones médicas, las notas de seguimiento y evolución y las hojas de enfermería.

- \* Se realizó el análisis de cada prescripción con apoyo de recursos electrónicos como Epocrates, la categorización del tipo, causas y consecuencias de los errores de medicación encontrados en las prescripciones se realizó con base en la actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo.

## **2.5 Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva, se organizó la información recolectada a través de tablas de distribución de frecuencias y gráficos.



# **CAPÍTULO 3.**

# **RESULTADOS Y**

# **ANÁLISIS**



### CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

Durante el estudio de SFT se analizaron un total de 78 expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de TB, para detectar los PRM en su proceso de utilización y la prevención resolución de los RNM. Los PRM identificados fueron RAM, IF, así como EM.

Los fármacos anti-TB utilizados para el tratamiento de TB de los pacientes incluidos en el SFT, fueron principalmente 4: Etambutol (E), Pirazinamida (Z), Rifampicina (R) e Isoniazida (H).

#### 3.1 Datos demográficos de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis.

De los 78 expedientes clínicos analizados, 48 casos correspondían al género masculino y 30 casos al género femenino, como se muestra en el gráfico 3.1. Se observó que esta proporción coincide con lo reportado por el Sistema único de Información para la Vigilancia Epidemiológica del año de corte 2010, en el cual se estimó que del grupo etario de 0 a 18 años, se registra de manera general una mínima diferencia de 3.1 en hombres y 2.6 en mujeres.<sup>29</sup>

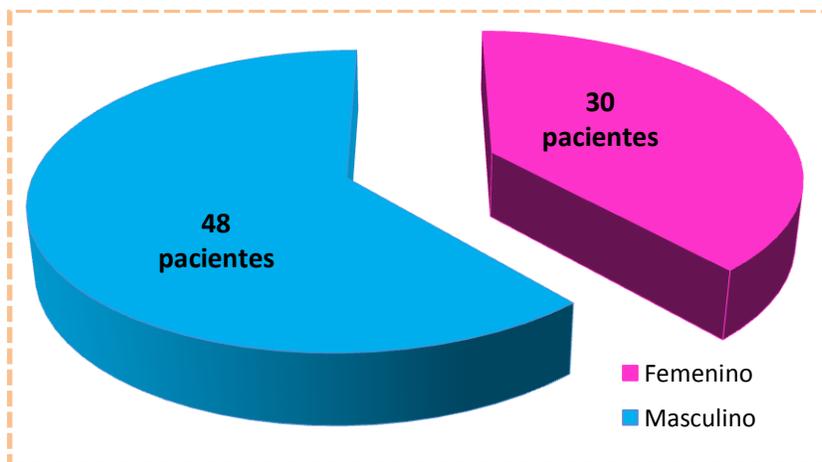


Figura 3.1 Distribución por género de pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico de TB en el Instituto Nacional de Pediatría.



Las condiciones del hospedero y del contexto asociadas a TB son comunes a enfermedades infecciosas y parasitarias; y a la desnutrición. En esta población de 78 pacientes estudiados, se registraron 36 casos con desnutrición. También, sobresalen las condiciones de inmunodepresión propias a enfermedades crónicas o emergentes, ya que se mostró una ligera diferencia entre los pacientes con enfermedades concomitantes (36 casos) y aquellos que no presentaron alguna otra enfermedad de manera simultánea con TB (41 casos). Existió una marcada diferencia con el número de pacientes que recibía una terapia concomitante (53 casos) y los pacientes con sólo los medicamentos antituberculosis (25 casos). Es importante destacar que los medicamentos concomitantes que se utilizaron con mayor frecuencia fueron midazolam, acetaminofén, cisaprida, fentanilo, fluoxetina, linezolid, ácido valpróico, buprenorfina, caspofungina, itraconazol, hidrocortisona, clonazepam, haloperidol, omeprazol, tramadol, lopinavir, dexametasona y prednisolona.

El riesgo de desarrollar la enfermedad varía en función de la edad, siendo más alta en preescolares y escolares, mientras que la presencia de las formas graves predomina en menores de cinco años. Los resultados de este estudio concuerdan con lo reportado por la literatura, siendo los rangos de edad predominante de: 2-6 años (27 casos) y 6 a 12 años (24 casos) (Tabla 3.1).

Tabla 3.1 Distribución de los pacientes con diagnóstico de TB en función al grupo etario.

	<b>Edad</b>	<b>Rango de edad</b>	<b>N° Pacientes</b>
1	Neonatos	Menor de 30 días	1
2	Lactantes menores	1 mes- 1 año	8
3	Lactantes mayores	1 año- 2años	7
4	Preescolares	2 años-6años	27



Tabla 3.1 Distribución de los pacientes con diagnóstico de TB en función al grupo etario. (Cont.)

	<b>Edad</b>	<b>Rango de edad</b>	<b>N° Pacientes</b>
5	Escolares	6 años-12 años	24
6	Adolescentes	12 años- 15 años	8
7	Jóvenes	15 años-18 años	3
		Totales	<b>78</b>

Las formas clínicas más frecuentes que se presentaron fueron: TB pulmonar con 16 casos, y de las clasificadas como extrapulmonares, se reportaron: 18 casos de TB ganglionar y TB miliar con 9 casos (Tabla 3.2).

Tabla 3.2 Formas clínicas de TB reportadas es los pacientes incluidos en el estudio atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

<b>FORMA CLÍNICA</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Tuberculosis pulmonar	16
Tuberculosis ganglionar	18
Tuberculosis miliar	9
Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (meningitis)	8
BCGOSIS	7
Tuberculosis cutánea	6
Tuberculosis osteoarticular	5
Otros	9
	<b>78</b>

En cuanto a la procedencia de los pacientes, el mayor número de ingresos se concentra en 3 estado: Distrito Federal (29 casos), Guerrero (14 casos) y Estado de México (12 casos), en la Figura 3.2 se muestran los estados de donde provenían los pacientes incluidos en el estudio. Este resultado se debe principalmente a que en el INP se atienden en su mayoría a los niños provenientes de los estados del centro de la República Mexicana, como lo son Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo, Guerrero, Morelos y Veracruz.

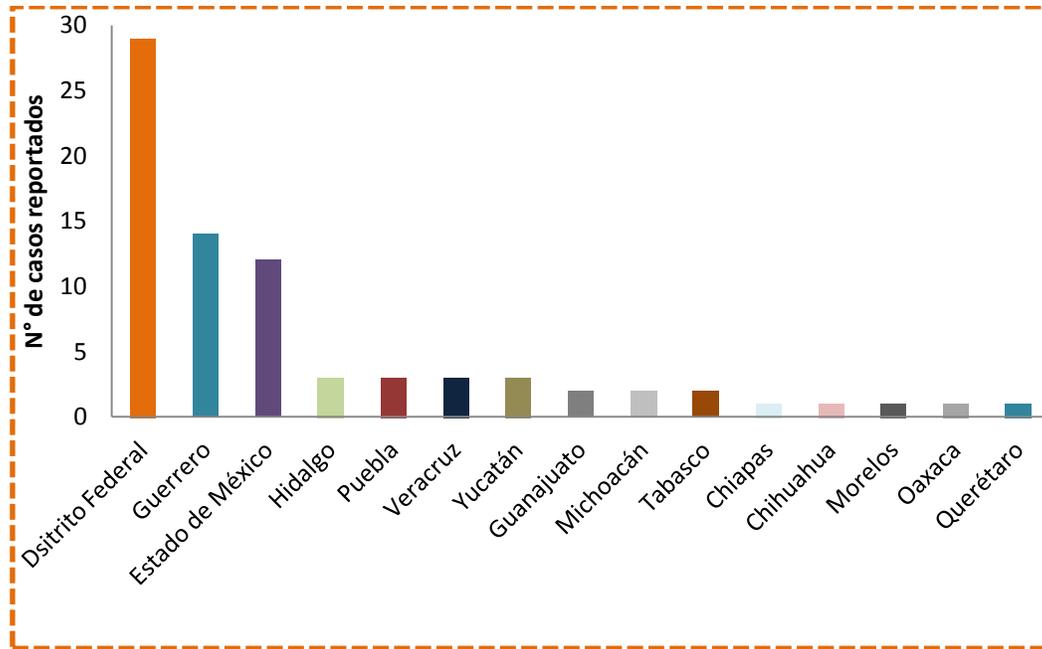


Figura 3.2 Distribución por Estados de la República Mexicana donde provenían los pacientes con diagnóstico de Tb atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría incluidos en el estudio.

En cuanto a la aplicación de la vacuna BCG, durante la revisión de los 78 expedientes clínicos, se encontró que, 57 pacientes contaba con la vacuna BCG a su ingreso al INP, 8 pacientes no contaban con la vacuna y en 13 de los expedientes no se encontró el dato registrado, ni la copia de la cartilla de vacunación.

Según los datos encontrados en la población pediátrica incluida en este estudio, las formas clínicas: TB miliar, TB pulmonar, TB ganglionar, ESAVI BCGOSIS, TB abdominal y TB del SNC, son las formas clínicas que predominaron. (Figura 3.3).

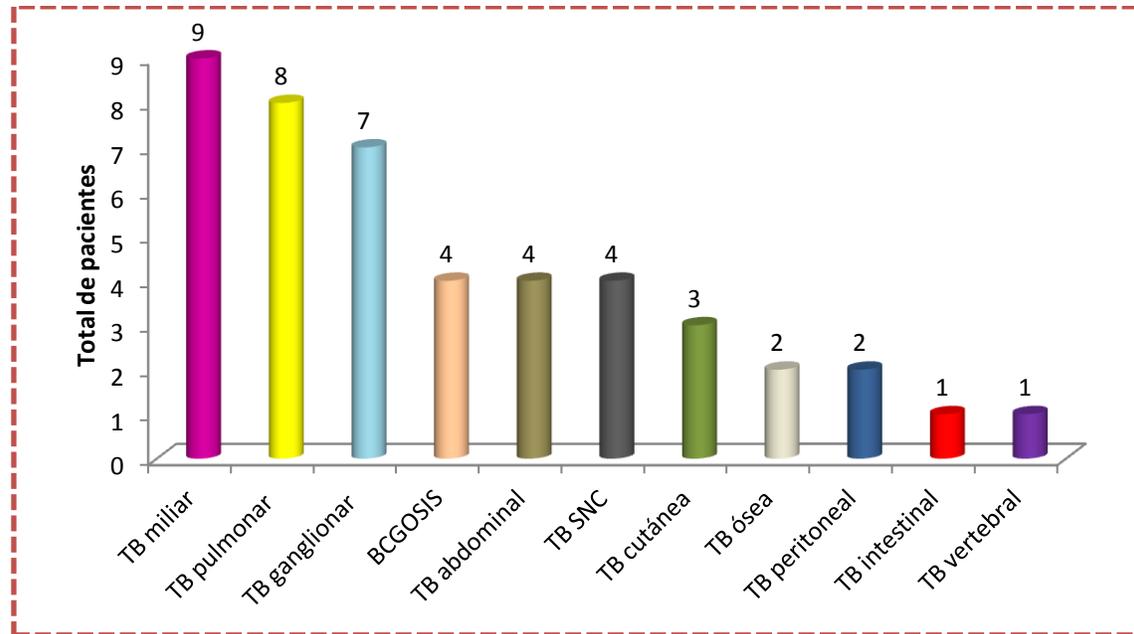


Figura 3.3 Formas clínicas de TB en pacientes que presentaron RAM atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

### 3.2 Clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)

Los PRM fueron denominados según el Tercer Consenso de Granada, como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un RNM. Se identificaron 131 PRM de los 78 pacientes pediátricos incluidos en el estudio, con ayuda del Formato especial para PRM (Anexo 2). En la Tabla 3.3 se enlistan los PRM identificados.

Tabla 3.3 PRM identificados en los expedientes clínicos de la población pediátrica en estudio.

TIPO DE PRM	IDENTIFICADOS	PORCENTAJE (%)
Presencia de RAM.	141	34.35%
Interacciones.	39	29.77%
Dosis, pauta y/o duración no adecuada.	18	13.74%
Administración errónea del medicamento.	13	9.92%



Tabla 3.3 PRM identificados en los expedientes clínicos de la población pediátrica en estudio. (Continuación)

TIPO DE PRM	IDENTIFICADOS	PORCENTAJE (%)
Errores en la prescripción.	9	6.87%
Problemas de salud que afecten el tratamiento.	5	3.82%
Características personales.	2	1.53%
Total.	227	100.00%

Se observó la presencia de errores de medicación, los cuales dieron lugar a interacciones farmacológicas y reacciones adversas a los medicamentos que más adelante serán listados. Estos son los principales tipo de PRM que predominaron en la población pediátrica estudiada y que dieron lugar a resultados en la salud del paciente, los cuales no son adecuados a la farmacoterapia y son asociados al uso de medicamentos.

### 3.3 Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).

Los tipos de RNM identificados en la población, fueron principalmente de SEGURIDAD, ya que se considera que los medicamentos anti-TB al causar 408 IF y 141 RAM.

También existieron fallas en el tratamiento donde se observaron errores en la transcripción de la farmacoterapia, errores en la frecuencia de administración, por mencionar algunas, los resultados de EM se muestran con detalle más adelante.



### 3.4 Reacciones Adversas a los Medicamentos en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis.

#### 3.4.1 Frecuencia de las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-TB

Se evaluaron durante el periodo de estudio 78 expedientes clínicos de pacientes pediátricos, de los cuales en 45 casos se identificaron 141 RAM totales.

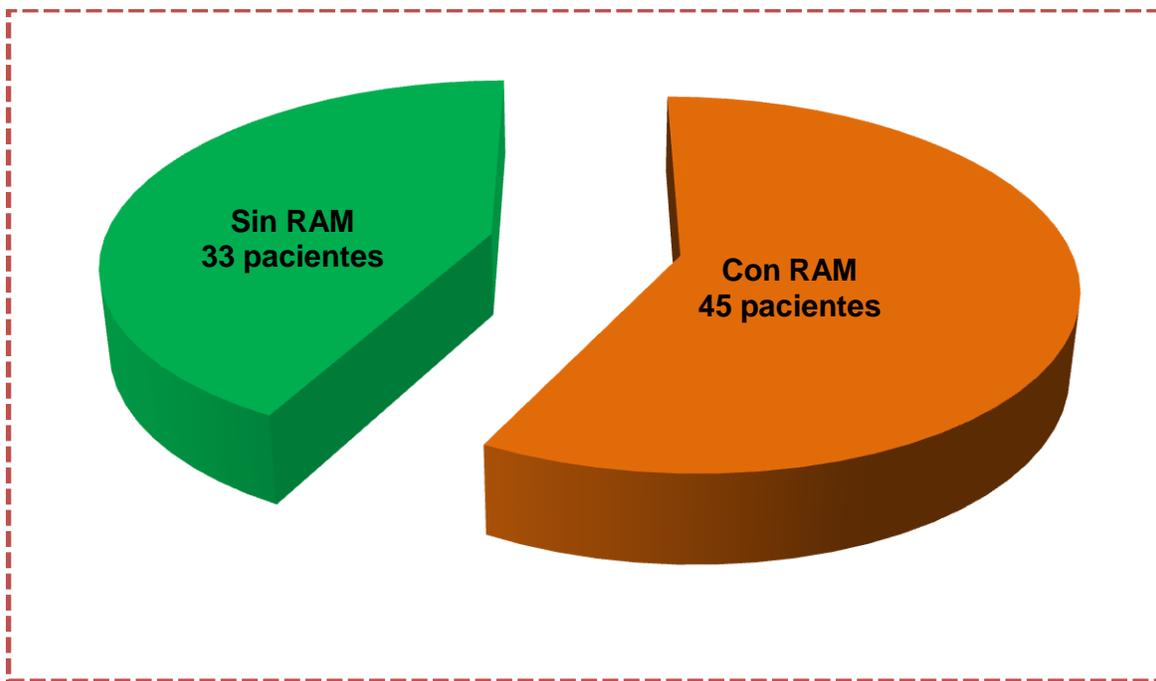


Figura 3.4 Incidencia de RAM anti-TB en pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

En la población pediátrica en estudio se detectaron SRAM, a las cuales se les aplicó el Algoritmo de Naranjo (Anexo 5) para determinar la relación causal con los medicamentos dando un total de 141 RAM.



Las RAM más comunes son: hepatitis, reacciones cutáneas, intolerancia gastrointestinal, reacciones hematológicas y falla renal. Se ha reportado que a diferencia de los adultos, los pacientes pediátricos toleran mejor los fármacos anti-TB y la presencia de RAM es poco común. En este estudio se encontró una mayor frecuencia de RAM comparado con lo reportado en la literatura, con un número promedio de 1.8 RAM por paciente.

Los factores que pueden favorecer en los pacientes pediátricos la presencia de RAM son varios:

- El diagnóstico de base (la tuberculosis en este caso), por lo tanto, pueden estar en tratamiento con uno o varios fármacos antituberculosis.
- La presencia de enfermedades concomitantes en los pacientes, ya que varios padecen otras enfermedades, en su mayoría inmunológicas.
- La politerapia, ya que los pacientes tenían prescritos en su tratamiento más de dos medicamentos.

#### **3.4.2 Factores sociodemográficos de las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-TB.**

El comportamiento de las RAM fue muy similar en ambos géneros, se presentaron en 24 pacientes pediátricos masculinos, siendo ligeramente superior a los pediátricos femeninos con 21 casos; esto refleja que el número de ingreso de pacientes con TB fue mayor en niños que en niñas.

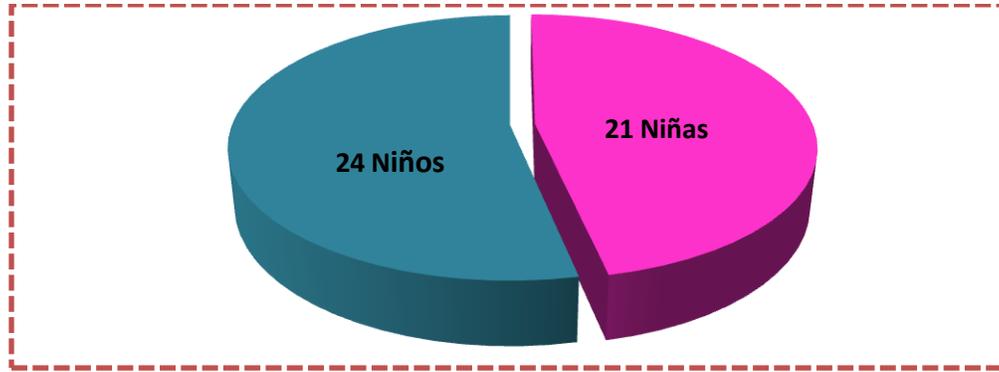


Figura 3.5 Distribución por género de pacientes con diagnóstico de TB que presentaron RAM atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

La edad promedio en la cual se presentaron las RAM fue de 7.1 años, los grupos etarios en los cuales se registraron más RAM fueron en: niños y adolescentes, que corresponden al rango de edad de 3 a 16 años, seguido de los infantes (1mes a 2 años). (Tabla 3.4)

Tabla 3.4 Grupo etario de los pacientes que presentaron RAM atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Edad	Rango de edad	Totales
Neonatos	Menor de 30 días	0
Lactantes menores	1 mes- 1 año	3
Lactantes mayores	1 año- 2años	5
Preescolares	2 años- 6años	13
Escolares	6 años-12 años	18
Adolescentes	12 años- 15 años	5
Jóvenes	15 años-18 años	1
Totales		45



De los 45 pacientes con diagnóstico de TB que presentaron RAM, 37 tenían un tratamiento concomitante, ya sea para TB, otras enfermedades concomitantes o para tratar algún efecto de las RAM, como por ejemplo las que afectan al sistema gastrointestinal. El número promedio de medicamentos administrados por cada paciente fue de 15.3. Como se mencionó anteriormente, este es un factor de riesgo asociado a la incidencia de RAM, ya sea en pacientes pediátricos como en adultos con politerapia.

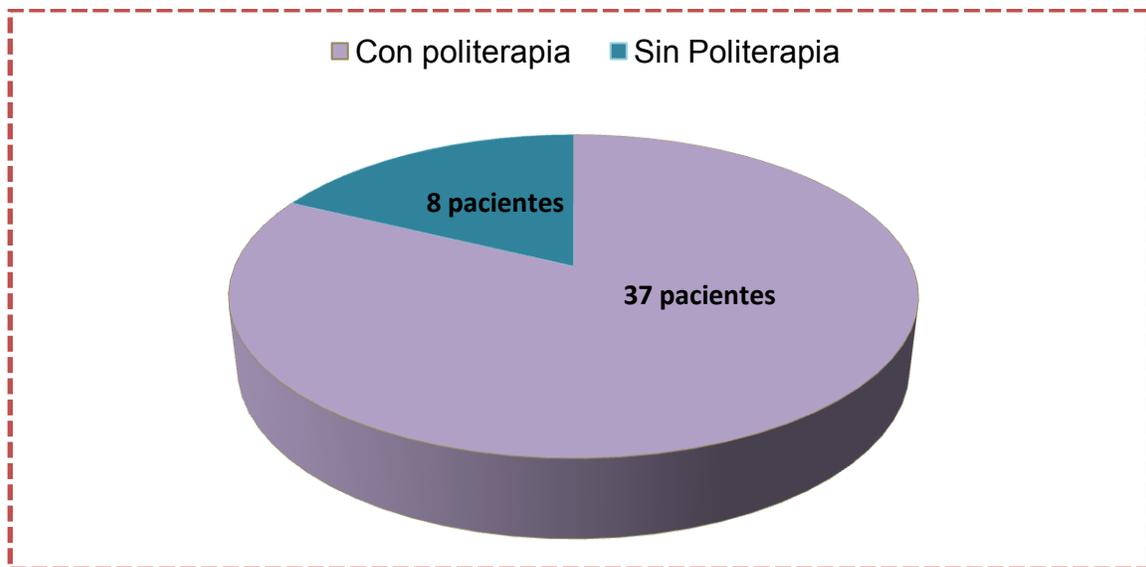


Figura 3.6 Tipo de terapia de los pacientes con diagnóstico de TB que presentaron RAM atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Según la literatura, la desnutrición es un factor de riesgo de desarrollar TB y por lo tanto, sufrir RAM. En este estudio, de los 45 pacientes que presentaron RAM, 19 pacientes no tenían desnutrición, 14 pacientes si presentó desnutrición y en 12 pacientes no se encontró el dato de talla y/o peso, por lo que no se logró determinar su estado de nutrición.

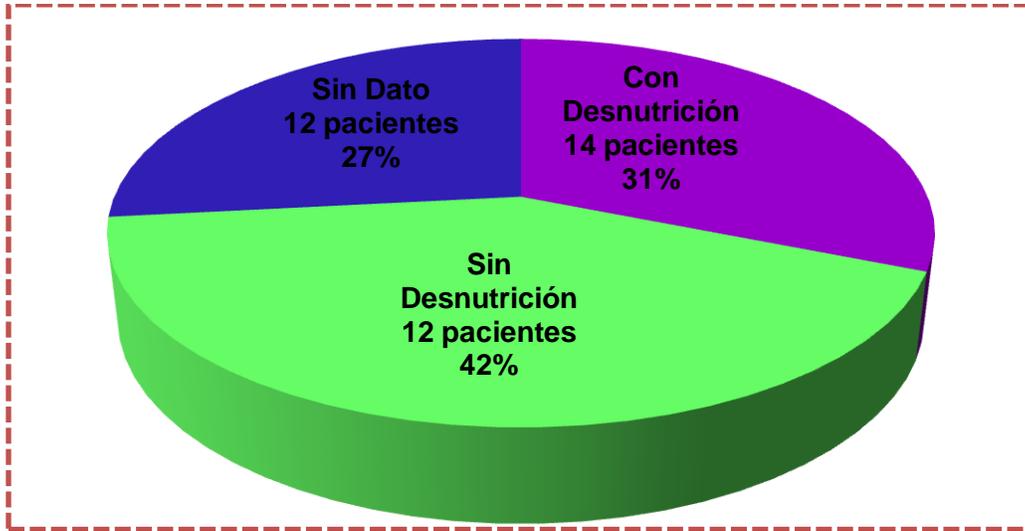


Figura 3.7 Frecuencia de desnutrición de los pacientes con diagnóstico de TB que presentaron RAM.

### 3.4.3 Evaluación de la causalidad y severidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-TB.

Con el Algoritmo de Naranjo se evaluó las 141 encontradas, con el objetivo de determinar su causalidad. Se encontró que la frecuencia de las RAM con causalidad definida fue del 29.78% (42 RAM), posible 14.89% (21 RAM) y probable 55.33% (78 RAM).

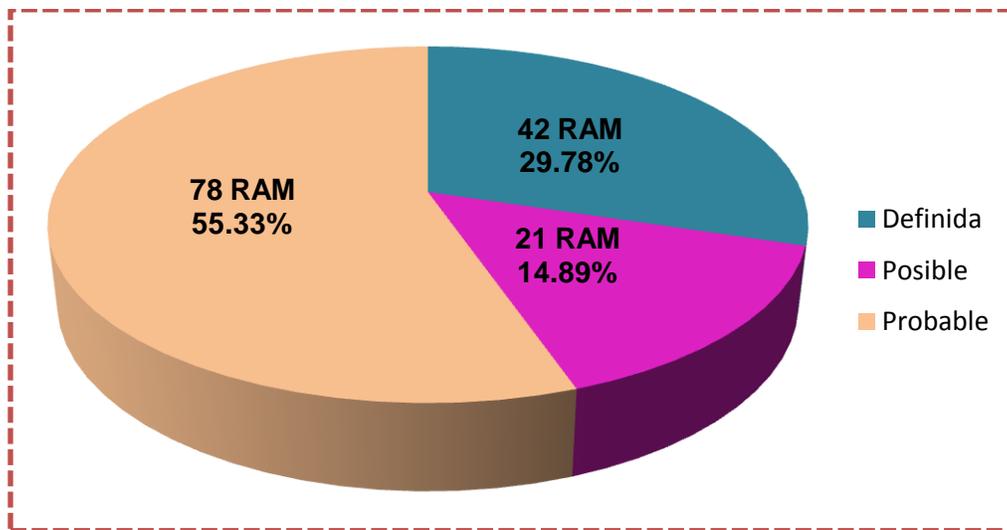


Figura 3.8 Clasificación de las RAM por su causalidad de los pacientes con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.



De acuerdo a los resultados obtenidos y la evaluación de cada una de las RAM presentes, 97 RAM (68.8%) fueron clasificadas como leves, ya que no llegaron a interferir con las actividades habituales; así como no fue necesaria la suspensión del tratamiento anti-TB; 44 RAM (31.2%) fueron clasificadas como moderadas; ya que llegaron a interferir con las actividades habituales. Al ser la mayoría de las RAM clasificadas como leves, estas pueden ser reversibles, por lo que hay que supervisar que se utilicen las dosis adecuadas para que los medicamentos anti-TB sean bien tolerados por el paciente pediátrico.

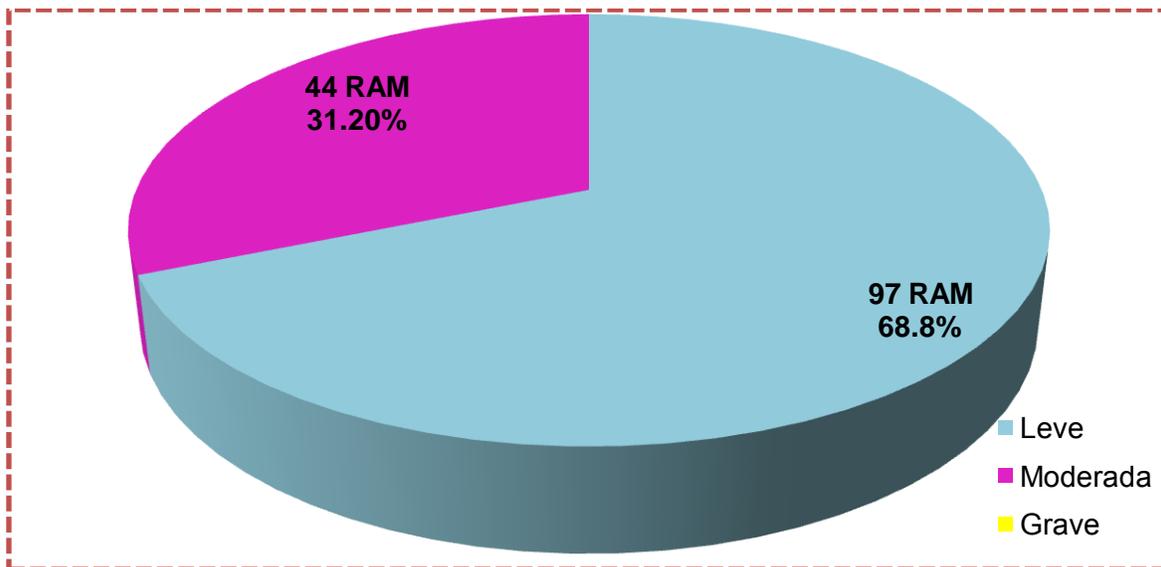


Figura 3.9 Clasificación de las RAM identificadas por su severidad de los pacientes con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.



### 3.4.4 Clasificación de órganos y/o sistemas afectados por las Reacciones Adversas a los Medicamentos anti-TB.

Los sistemas gastrointestinal (41.84%) y sistema hepático-biliar (22.69%) fueron los más afectados dentro de la población pediátrica en estudio.

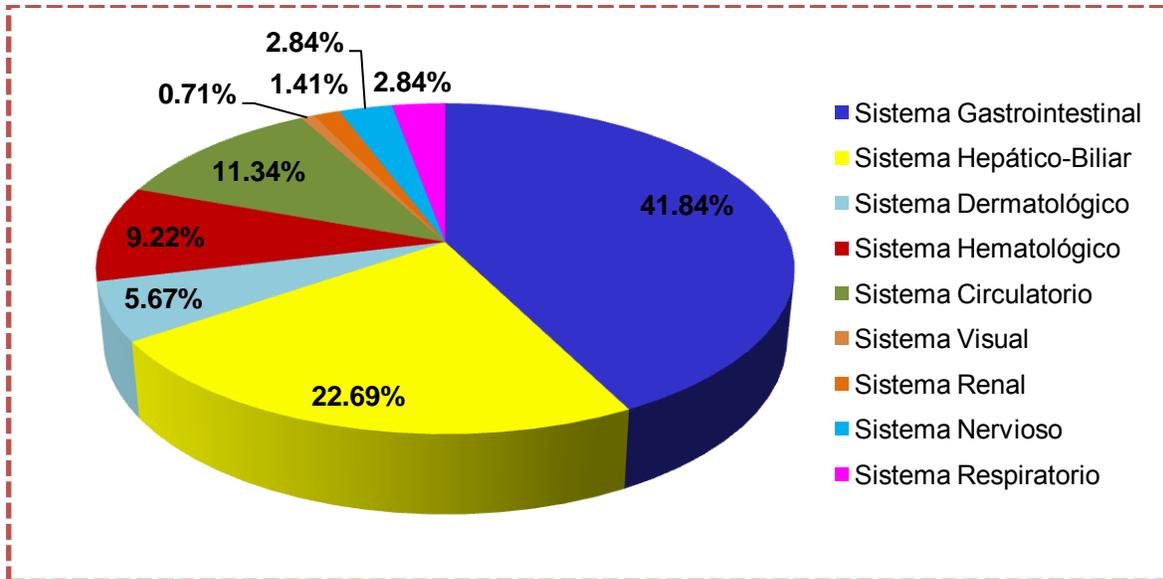


Figura 3.10 Sistemas afectados por las RAM a medicamentos anti-TB de los pacientes con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se identificaron 41 RAM que afectaron al sistema gastrointestinal, siendo las dos más frecuentes, vómito con 22 casos y dolor abdominal con 20 casos. Como se muestra en la Tabla 3.6, es más frecuente que se presenten durante los primeros meses de tratamiento que es en la fase intensiva, a pesar de que son de severidad leves, pero en algunas ocasiones es necesaria la administración de otros medicamentos que ayuden a disminuir los síntomas.

En cuanto al sistema hepático-biliar, se encontraron 32 RAM, de las cuales las dos que se presentaron con mayor frecuencia fue ictericia con 11 casos y elevación de transaminasas con 9 casos. Estas RAM son



comunes durante el tratamiento por lo que se deben monitorear constantemente para evitar que el riesgo aumente.

### 3.4.5 Periodo de aparición de las Reacciones Adversas a Medicamentos anti-TB.

De acuerdo al esquema que se propone en la NOM-006-SSA2-2013 "Para la prevención y control de la tuberculosis", se analizaron las dos fases del tratamiento (fase intensiva y fase de sostenimiento). Se encontró que hubo un incremento de RAM durante la fase intensiva, con un 63.20% de RAM, mientras que en la fase de sostenimiento hubo un 36.80% de RAM. Esto puede deberse a las características que la fase intensiva ya que está determinada por el uso de 4 medicamentos anti-TB de administración diaria, mientras que la fase de sostenimiento es de administración intermitente y con dos medicamentos. Por lo que es posible que el número de medicamentos y la frecuencia de administración influyan directamente en la aparición de las RAM. (Figura 3.9)

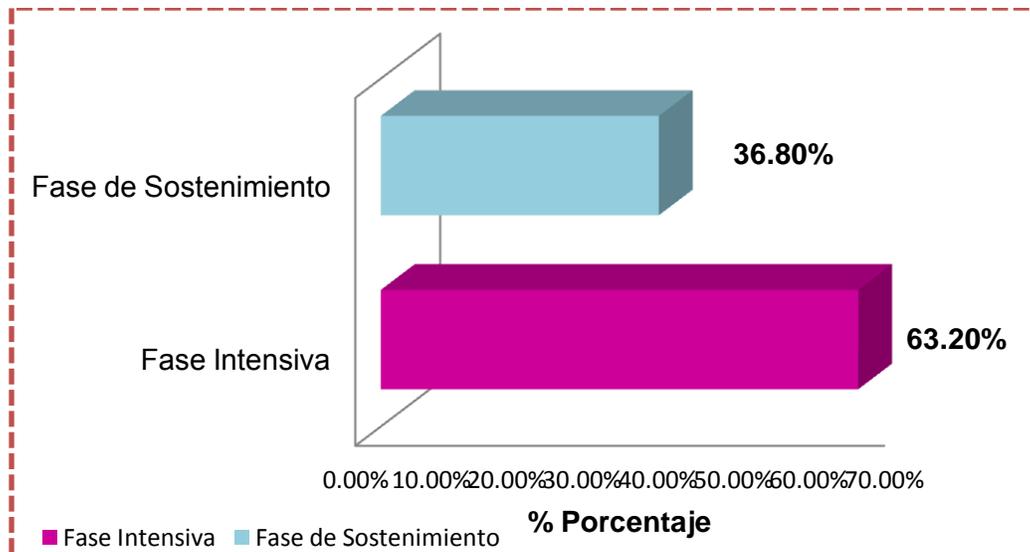


Figura 3.11 Fase de tratamiento en que se presentaron las RAM en la población pediátrica con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.



En la Tabla 3.5 se encuentran las RAM que aparecieron durante la fase intensiva, siendo vómito con 18 RAM, 12 de severidad leve y 6 moderadas, seguido por dolor abdominal con 12 RAM, siendo 3 leves y 9 moderadas, polipnea y fiebre comparten la tercera RAM más frecuente teniendo una causalidad moderada.

Tabla 3.5 Reacciones Adversas a Medicamentos presentados por el uso de anti-TB en la fase Intensiva.

Órgano/Sistema	RAM	N° casos	Porcentaje (%)	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Sistema Gastrointestinal	Vómito	18	18.90%	Leve	12	Probable	8
						Definida	4
				Moderada	6	Definida	2
						Probable	4
	Dolor Abdominal	12	12.60%	Leve	3	Definida	1
						Probable	2
				Moderada	9	Posible	4
						Probable	5
	Náuseas	4	4.20%	Leve	4	Definida	3
						Probable	1
Gastritis medicamentosa	6	5.70%	Leve	3	Definida	1	
					Probable	2	
			Moderada	3	Definida	3	
Estreñimiento	1	1.10%	Moderada	1	Posible	1	
Sistema Hepático-Biliar	Elevación de transaminasas	8	8.40%	Leve	8	Definida	3
						Probable	5
	Elevación de bilirrubinas	2	2.10%	Moderada	2	Definida	2



Tabla 3.5 Reacciones Adversas a Medicamentos presentados por el uso de anti-TB en la fase Intensiva (Continuación).

Órgano/Sistema	RAM	N° casos	Porcentaje (%)	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Sistema Hepático-Biliar	Ictericia	10	10.50%	Leve	7	Definida	2
						Probable	5
				Moderada	3	Probable	3
	Hepatitis	3	3.20%	Leve	2	Definida	1
				Moderada	1	Probable	2
	Hepatotoxicidad	9	9.50%	Leve	6	Definida	2
						Probable	4
				Moderada	3	Definida	1
Probable						2	
Sistema dermatológico	Lesiones dérmicas	8	8.40%	Leve	8	Probable	4
							Posible
Sistema hematológico	Trombocitopenia	7	7.40%	Leve	7	Probable	1
							Posible
Sistema circulatorio	Taquicardia	4	4.20%	Leve	4	Definida	1
							Probable
Sistema visual	Disminución de la visión	1	1.10%	Moderada	1	Definida	1
Sistema Renal	Nefrotoxicidad	2	2.10%	Moderada	2	Definida	2

Durante la fase de sostén, se cuantificaron 46 (32.70%) RAM (Tabla 3.6).

Tabla 3.6 Reacciones Adversas a Medicamentos presentados por el uso de anti-TB en la fase de sostén.

Órgano/Sistema	RAM	N° casos	Porcentaje (%)	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Sistema Gastrointestinal	Vómito	4	8.70%	Leve	3	Definida	1
						Probable	2

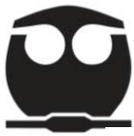


Tabla 3.6 Reacciones Adversas a Medicamentos presentados por el uso de anti-TB en la fase de sostenimiento (Continuación).

Órgano/Sistema	RAM	N° casos	Porcentaje (%)	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
				Moderada	1	Definida	1
Sistema Gastrointestinal	Dolor Abdominal	8	17.40%	Leve	5	Definida	2
						Probable	3
				Moderada	3	Definida	1
						Probable	2
	Náuseas	2	4.30%	Leve	2	Definida	1
						Probable	1
	Gastritis medicamentosa	3	6.50%	Leve	2	Definida	1
					Probable	1	
Moderada				1	Definida	1	
Diarrea	1	2.20%	Moderada	1	Probable	1	
Sistema Hepático-Biliar	Elevación de transaminasas	1	2.20%	Leve	1	Definida	1
	Ictericia	1	2.20%	Leve	1	Probable	1
Sistema hematológico	Púrpura trombocitopénica	1	2.20%	Moderada	1	Probable	1
	Hipertrigliceridemia	1	2.20%	Leve	1	Probable	1
	Ferritina elevada	3	6.50%	Leve	3	Definida	1
						Probable	2
Eritema	1	2.20%	Moderada	1	Probable	1	
Sistema circulatorio	Fiebre	5	10.80%	Leve	3	Posible	3
						Posible	1
				Moderada	2	Probable	1
	Hipotensión	7	15.20%	Leve	5	Probable	3
						Definida	2
					Probable	2	



Tabla 3.6 Reacciones Adversas a Medicamentos presentados por el uso de anti-TB en la fase de sostenimiento (Continuación).

Órgano/Sistema	RAM	N° casos	Porcentaje (%)	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
				Moderada	2	Posible	2
Sistema respiratorio	Polipnea	4	8.70%	Leve	3	Definida	1
			8.70%	Moderada	1	Probable	1
Sistema Nervioso	Cefalea	2	4.30%	Leve	2	Probable	2
	Irritabilidad	2	4.30%	Leve	2	Posible	2

### 3.5 Interacciones Farmacológicas con Medicamentos en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis.

Se detectó un total de 39 IF diferentes, con ayuda del formato diseñado para la interacción farmacológica (anexo 5) y principalmente de las bases digitales: Epocrates Online Free®, Micromedex® y UpToDate®, que se utilizaron simultáneamente para complementar la información.

Se identificó que 66 pacientes, de los cuales 27 pacientes fueron niñas y 39 pacientes niños, se presentaron IF durante la administración de sus medicamentos anti-TB. Además, se identificaron 408 IF, presentándose un promedio de 5.32 IF por paciente.

Algo importante de mencionar, es que las IF anteriormente mencionadas, son sólo con medicamentos anti-TB de primera línea, mientras que por otro lado, se encontraron 23 IF más, entre los medicamentos concomitantes y algunos con medicamentos anti-TB de segunda línea; pero éstas IF no fueron clasificadas.



En la Tabla 3.7 se listan las 39 IF encontradas, así como el número de casos presentes y el efecto que causan.

Tabla 3.7 Interacciones farmacológicas entre medicamentos anti-TB y medicamentos concomitantes.

INTERACCIONES F-F	CASOS	EFECTO	SEVERIDAD
Isoniazida + Fluoxetina	1	-Incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico (efectos aditivos).	Leve
Isoniazida + Linezolid	1	-Incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico (efectos aditivos).	Leve
Isoniazida + Pirazinamida	53	-Se debe monitorear las PFH, puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad (toxicidad aditiva).	Leve
Isoniazida + Midazolam	1	-Incrementa los niveles de benzodiazepinas, riesgo de depresión del SNC. -Deterioro psicomotor (inhibe el metabolismo hepático).	Leve
Isoniazida + Acetaminofén	45	-Incrementa el efecto tóxico/adverso del paracetamol y el riesgo de hepatotoxicidad. -Induce metabolismo hepático.	Moderada
Isoniazida + Cisaprida	8	-Incrementa los niveles de cisaprida y el riesgo de prolongación de QT, arritmias cardíacas. - -Inhibe metabolismo hepático.	Leve
Isoniazida + Fentanilo	1	-Se debe considerar que las dosis de fentanil sean inferiores a las recomendadas y monitorear la frecuencia respiratoria. Se aumentan los niveles de fentanilo, riesgo de una depresión respiratoria. -Puede retrasar la recuperación de la anestesia. -Inhibe metabolismo hepático. -Aumento riesgo de toxicidad de fentanilo.	Grave
Isoniazida + Rifampicina	54	-Monitorear PFH, incrementa el riesgo de hepatotoxicidad (toxicidad aditiva). Los derivados de la rifampicina pueden potenciar el efecto hepatotóxico de la isoniazida. Aun así, este es un régimen de combinación empleado con frecuencia.  Aunque se utilizan a menudo juntos de una manera segura y eficaz se deben vigilar los signos y síntomas de la hepatotoxicidad, si es que los derivados de la isoniazida y la rifampicina se utilizan de forma concomitante.	Moderado
Rifampicina + Ciclosporina	3	Monitorear los niveles de ciclosporina, puede disminuir niveles de ciclosporina y su eficacia.	Grave



Tabla 3.7 Interacciones farmacológicas entre medicamentos anti-TB y medicamentos concomitantes (Continuación).

INTERACCIONES F-F	CASOS	EFEECTO	SEVERIDAD
Rifampicina + Acetaminofén	45	Rifampicina incrementa el metabolismo y su toxicidad del acetaminofén. Induce metabolismo hepático, incrementa la formación de metabolitos tóxicos.	Grave
Rifampicina + Ácido Valproico	1	Puede disminuir niveles de AVP y su eficacia.	Moderada
Rifampicina + Budesonida	1	Rifampicina disminuye los niveles de budesonida y su eficacia.	Leve
Rifampicina + Buprenorfina	1	Rifampicina disminuye los niveles de buprenorfina y su eficacia.	Moderada
Rifampicina + Caspofungina	3	Disminuye las concentraciones séricas de caspofungina.	Moderada
Rifampicina + Ciprofloxacino	11	Rifampicina disminuye los niveles de quinolonas y su eficacia. Induce metabolismo hepático.	Leve
Rifampicina + Claritromicina	9	Los inductores de CYP3A4, pueden aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de claritromicina.	Grave
Rifampicina + Clonazepam	2	Rifampicina disminuye los niveles de benzodiacepinas y su eficacia. Induce metabolismo hepático.	Leve
Rifampicina + Cortisona	1	Rifampicina disminuye los niveles de corticoesteroides y su eficacia. Induce metabolismo hepático.	Leve
Rifampicina + Dexamentasona	8	Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de dexametasona.	Moderada
Rifampicina + Fluconazol	13	Se debe considerar incrementar la dos de fluconazol. Rifampicina disminuye los niveles de fluconazol. Induce metabolismo hepático.	Moderada
Rifampicina + Esomeprazol	12	La Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de esomeprazol. Evitar el uso concomitante debido a un posible riesgo de reducción de los efectos terapéuticos de esomeprazol.	Moderada
Rifampicina + Haloperidol	1	Monitorear un uso prolongado de esta combinación de medicamentos. Rifampicina disminuye los niveles de haloperidol, induce metabolismo hepático.	Moderada
Rifampicina + Hidrocortisona	1	Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de hidrocortisona y disminuir sus efectos hidrocortisona. El aumento de la dosis de hidrocortisona puede ser necesario para mantener la eficacia de esteroides.	Moderada
Rifampicina + Itraconazol	3	Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de itraconazol. El uso de itraconazol al mismo tiempo o dentro de 2	Grave



		semanas de tratamiento con cualquier inductor del CYP3A4, no se recomienda. Si tal combinación no se puede evitar, se debe controlar a los pacientes y evitar la respuesta clínica disminuida para itraconazol.	
Rifampicina + Lopinavir/Ritonavir	2	Contraindicado, disminuye los niveles de inhibidor de proteasa. La combinación entre el inhibidor de la proteasa y rifampicina puede dar lugar a la intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad.	Grave
Rifampicina + Ketamina	1	Rifampicina disminuye los niveles de ketamina y su eficacia.	Leve
Rifampicina + Levofloxacino	6	Rifampicina disminuye los niveles de quinolonas.	Leve
Rifampicina + Linezolid	7	Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de linezolid. Se asocia esta combinación de medicamentos con una disminución de linezolid y al aumento en el metabolismo de linezolid.	Moderado
Rifampicina + Lopinavir	1	Rifampicina puede potenciar el efecto tóxico de lopinavir . Específicamente, el riesgo de toxicidad hepatocelular puede aumentar. La rifampicina puede disminuir la concentración sérica de lopinavir . El uso de rifampicina con lopinavir/ ritonavir está contraindicado.	Grave
Rifampicina + Midazolam	2	Rifampicina disminuye los niveles de benzodiazepinas.	Leve
Rifampicina + Pirazinamida	53	Pirazinamida puede aumentar el efecto hepatotóxico de rifampicina. Rifampicina-pirazinamida es una opción para el tratamiento de TB latente en pacientes con alto riesgo de desarrollar TB activa. Se debe monitorear para identificar una toxicidad hepática en pacientes que reciben rifampicina y pirazinamida concomitante, especialmente en pacientes con enfermedad hepática, los que reciben otros medicamentos asociados con toxicidad hepática.	Grave
Rifampicina + Prednisolona	7	Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de prednisolona. Se debe monitorear para identificar los efectos de disminución de prednisolona si se combina con un potente inductor de CYP3A4. El aumento de la dosis de prednisolona puede ser necesaria para mantener la eficacia de esteroides.	Moderada
Rifampicina + Prednisona	10	Los inductores de CYP3A4 puede disminuir la concentración sérica de prednisona. Se debe monitorear para identificar los efectos disminuidos de prednisona, si se combina con	Moderada



Tabla 3.7 Interacciones farmacológicas entre medicamentos anti-TB y medicamentos concomitantes (Continuación).

		un potente inductor de CYP3A4. El aumento de la dosis de prednisona puede ser necesario para mantener la eficacia de esteroides.	
Rifampicina + Topiromato	2	Rifampicina disminuye los niveles de topiromato, induce metabolismo hepático.	Leve
Rifampicina + Tacrolimus	1	Utilizar otra alternativa de tratamiento o monitorear. Rifampicina disminuye los niveles de tacrolimus. Induce metabolismo hepático.	Grave
Rifampicina + Tramadol	3	Rifampicina disminuye los niveles de tramadol, induce metabolismo hepático.	Moderada
Rifampicina + Voriconazol	5	El voriconazol puede aumentar la concentración sérica de los derivados de Rifampicina, los cuales pueden disminuir la concentración sérica de voriconazol. El tratamiento combinado con voriconazol y un derivado de rifampicina (por ejemplo, rifabutina, rifampicina) esta contraindicada y debe ser evitado.	Grave
Rifampicina + Zidovudina	2	Rifampicina disminuye los niveles de zidovudine, induce metabolismo hepático.	Moderada
<b>TOTAL</b>	<b>408</b>		

\* Los inductores de CYP3A4 son: Enzalutamida; fosfenitoína; mitotano; fenobarbital; fenitoína; primidona; rifabutina; rifampicina; rifapentina.

### 3.5.1 Clasificación de las IF en Farmacocinéticas y Farmacodinámicas.

Se detectó un total de 39 IF durante la revisión de los expedientes clínicos, en las cuales se encontró que los fármacos Isoniazida y Rifampicina fueron los que causaron más.

Se encontró que las 39 IF son clasificadas como IFC ya que causaron modificaciones cuantificables de la magnitud y duración del efecto de un fármaco, principalmente en sus concentraciones plasmáticas.



### 3.5.2 Clasificación de las IF de acuerdo a su gravedad.

Con base a los resultados obtenidos, la gravedad de la interacción se clasificó de acuerdo a la base de datos Micromedex® en:

- Leve (Secundario).
- Moderada.
- Grave (Importante).

Se encontró que 10 casos fueron graves, 16 IF fueron moderadas, estas provocaron que se hiciera algún cambio en la farmacoterapia o la interrupción de alguno de los medicamentos. Finalmente, 13 IF fueron clasificadas como leves, ya que no existió la necesidad de cambiar la farmacoterapia del paciente, sólo estuvo presente la IF y se debió monitorear continuamente.

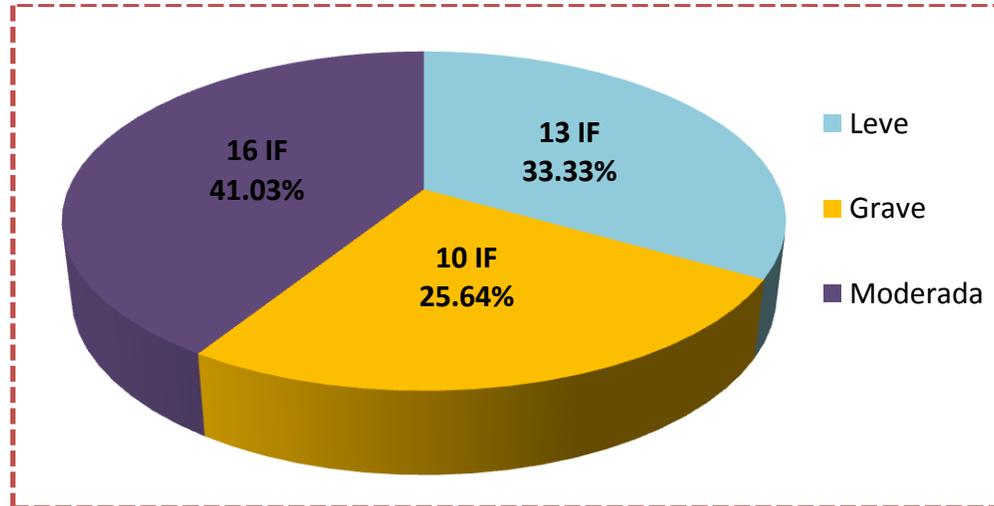


Figura 3.12 Clasificación de las IF identificadas por su severidad de los pacientes con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

### 3.5.3 Clasificación de las IF de acuerdo a su probabilidad.

Las 39 IF se clasificaron de acuerdo a su probabilidad:

- Definidas.



- Probables.
- Posibles.

Al encontrar datos documentados de la existencia de estas IF, el 100% de las IF son consideradas como definidas.

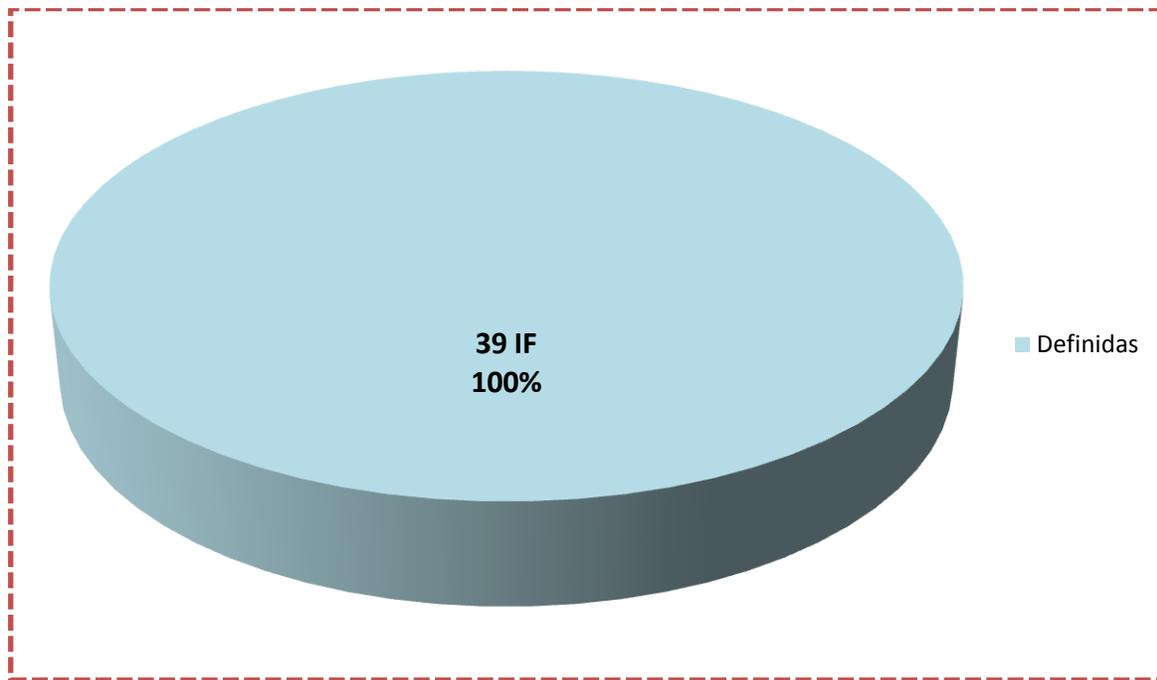


Figura 3.13 Clasificación de las IF identificadas por su probabilidad de los pacientes con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### **3.5.4 Clasificación de las IF por categoría.**

A partir de las combinaciones de la información sobre su gravedad y la probabilidad de las IFC, se clasificaron por categoría.

Se obtuvo que el 25.64% están en el nivel 1, es de riesgo alto por una combinación entre grave y definida, estas están marcadas por el color rojo. En el nivel 2 (moderada y definida) 41.03%, de color naranja y finalmente el nivel 33.33% de riesgo medio, identificada con el color amarillo.

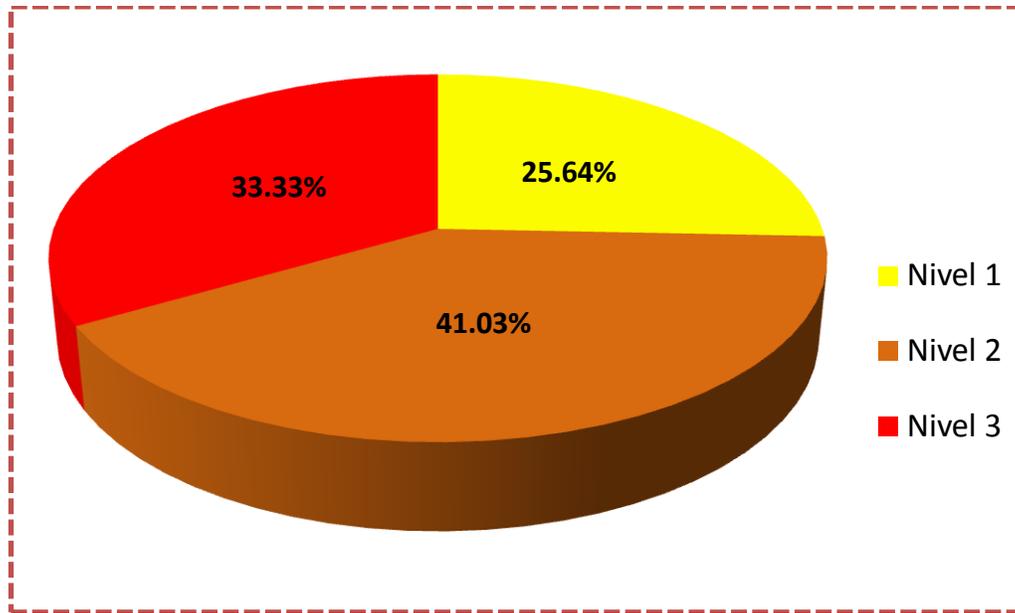


Figura 3.14 Clasificación de las IF identificadas por categoría de los pacientes con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

### 3.5.5 Clasificación de las IF por órgano y/o sistema afectado.

Se clasificó cada una de las 39 IF, de acuerdo al sistema que más se vio afectado, que en este caso, el sistema hepático, debido a que los medicamentos anti-TB se metabolizan principalmente en el hígado. Además de que se identificó que en las IF se inhibe o induce el metabolismo hepático, así como pueden causar hepatotoxicidad.

El otro sistema que se vio afectado fue el gastrointestinal, ya que una interacción además de causar hepatotoxicidad, puede causar intolerancia gastrointestinal.

### 3.6 Errores de medicación presentes en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis.

El proceso de utilización de los medicamentos es muy complejo y en él intervienen distintos profesionales de la salud. Los EM pueden ocurrir en



cualquiera de las etapas de dicho proceso y en su mayoría se producen por múltiples fallos o deficiencias en el mismo.

### **3.6.1 Tipo de Errores de Medicación en los pacientes pediátricos con TB.**

Se analizaron 1191 prescripciones, pertenecientes a 78 pacientes pediátricos, con un promedio de doce prescripciones por paciente. Se identificaron 913 errores de medicación; en promedio, existe cuando menos un error de medicación por cada prescripción de medicamentos en el contexto hospitalario.

En la tabla 3.9 se encuentran clasificados los EM de acuerdo a su tipo y subtipo, el error de medicación más frecuente correspondió al error de monitoreo: las interacciones medicamentosas (408 casos); esto responde al elevado número de medicamentos que se prescriben, lo que aumenta las probabilidades de ocurrencia de interacciones fármaco-fármaco.

El segundo EM más frecuente fue la prescripción incompleta (310 casos), en donde se omiten la vía de administración, frecuencia de administración, fecha de inicio y término de tratamiento, forma farmacéutica.



Tabla 3.8 Clasificación de los errores de medicación de acuerdo a su tipo en las prescripciones de los tratamientos para los pacientes con diagnóstico de TB atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

TIPO DE ERROR	SUBTIPO DE ERROR	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Omisión	Omisión de transcripción	56	6.13%
	Prescripción incompleta	310	33.95%
Dosis incorrecta	Sobredosis (mayor a la prescrita por el médico)	34	3.72%
	Infradosis (menor a la prescrita por el médico)	84	9.20%
Error de monitoreo	Interacción fármaco-fármaco	408	44.68%
Transcripción errónea	Transcripción incorrecta de dosis	3	0.33%
	Vía de administración	18	1.97%
TOTALES		913	100.00%

### 3.6.2 Consecuencias de los EM en los pacientes pediátricos con TB.

Durante el estudio, se encontró que la limitación principal fue que la información solamente fue obtenida de los expedientes clínicos, debido a que los eventos pocas veces se identifican y, en menor medida, se registran. Los 913 EM presentes en los expedientes clínicos, también se clasificaron de acuerdo a su consecuencia. El 86.10% se clasificó como Error tipo A, un error potencial.



El 11.94% de los EM se clasificaron como errores tipo B, en donde está el error presente pero no alcanza a dañar al paciente. Y el 1.97% de los casos, son clasificados como errores tipo C, en los cuales existe el error, alcanza al paciente pero no hay un daño.

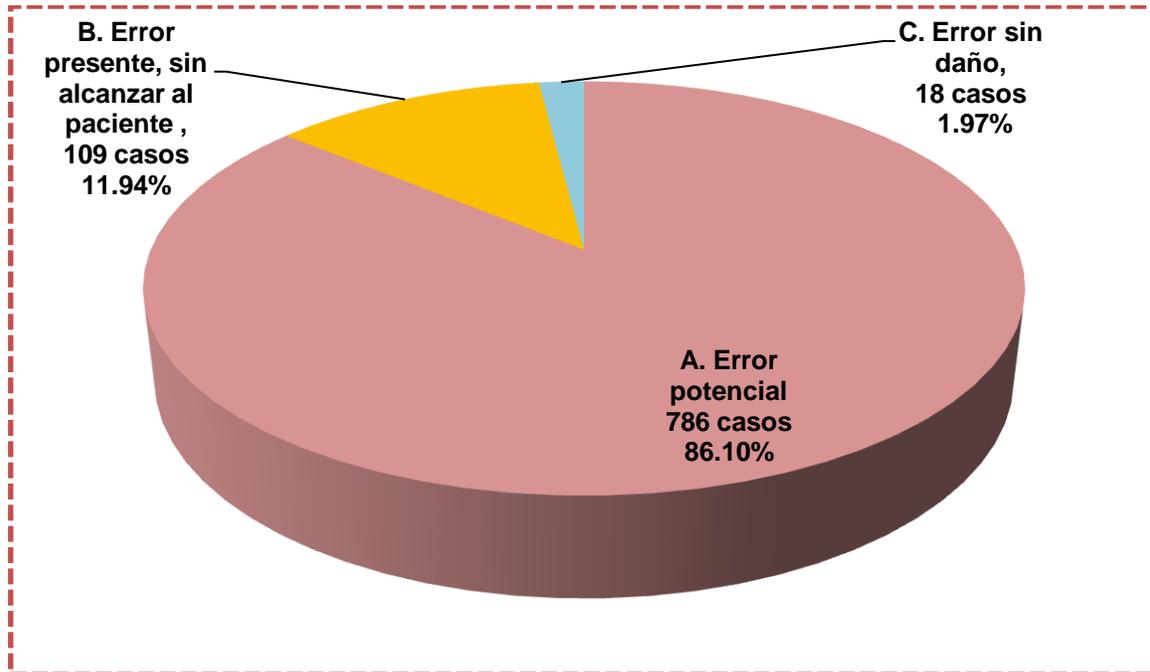


Figura 3.15 Clasificación de los errores de medicación por su consecuencia.

Las consecuencias de los errores de medicación no necesariamente se ven reflejadas en la salud del paciente, también tienen consecuencias económicas que repercuten en los presupuestos de los hospitales y los programas de salud.

El gasto en medicamentos administrados para revertir el efecto de otro medicamento mal prescrito también es una situación que afecta directamente al presupuesto de los hospitales.



### 3.6.3 Causas de los EM en los pacientes pediátricos con TB.

Finalmente, los EM se clasificaron por su causa. al ser este un estudio retrospectivo y observacional, no se pudo obtener la información necesaria para clasificar correctamente cada uno de los errores de acuerdo a la causa, debido a que sólo se contaba con el expediente clínico, sin tener contacto directo con el paciente.

Sin embargo, al leer los expedientes clínicos, se determinó que estos EM identificados, tiene como causa un fallo en la comunicación, ya sea escrita o verbal, entre médico-médico o médico-enfermera, ya que existían notas de evolución consecuentes en las que la transcripción de la prescripción médica era incorrecta.

Existieron situaciones que a pesar de que no se encuentran dentro de la clasificación de EM, es importante hacerlas notar; ya que no se cumple con lo establecido en la NOM-004-SSA3-2012 "Del expediente clínico", tales como, escritura de las prescripciones a lápiz, hojas rotas, expedientes con hojas sueltas que no corresponden al paciente, hojas en desorden, así como cancelación de datos sin seguir las buenas prácticas de documentación.



# **CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES**



## **CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES.**

Se aplicó el Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico a través de la revisión de 78 expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Tuberculosis que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, con lo que se identificaron los PRM, tales como Errores de Medicación, Interacciones Farmacológicas y Reacciones Adversas a Medicamentos anti-TB y evaluaron los RNM.

Con este estudio, se demostró la importancia y necesidad de la implementación del Seguimiento Farmacoterapéutico, como una herramienta clave con el fin de identificar los PRM presentes en los pacientes pediátricos, para así, poder brindarle una mejor calidad de vida, y que se pueda alcanzar el éxito terapéutico. Es evidente la necesidad de la participación del farmacéutico en el área de farmacia hospitalaria para que colaboren con los equipos de atención médica a fin de detectar, corregir y evitar los errores de medicación, reales o potenciales que ocurren en la práctica diaria.

Finalmente, podemos decir que se cumplieron los objetivos que se plantearon para este trabajo de tesis; se obtuvo información importante que aún no ha sido reportada, principalmente en el área pediátrica, por lo que es evidente la necesidad de que existan más estudios de farmacia hospitalaria en pacientes pediátricos.



# **CAPÍTULO 6. PROPUESTAS**



## **CAPÍTULO 6. PROPUESTAS**

Se considera importante seguir con los estudios de farmacia hospitalaria en el área pediátrica, se propone tomar como modelo esta metodología que se utilizó en los pacientes con diagnóstico de TB, con pacientes con otras patologías, para lograr la identificación de RAM, IF y EM; ya que muchas veces se suele utilizar la información de los adultos para extrapolar los datos a niños, lo cual es incorrecto debido a las diferencias de su metabolismo.

Para trabajos posteriores se recomienda aplicar el Método Dáder completo, para poder estar en contacto directo con el paciente o sus cuidadores, para conseguir información médica más precisa que faciliten el SFT.

Se recomienda a los profesionales de salud que durante la utilización de medicamentos que utilicen como herramienta las bases de datos Micromedex®, Epocrates® y/o UpToDate® para prevenir algunas RAM e IF.

En cuanto a la prevención de los EM se propone la realización de material informativo como trípticos de patologías y de posibles reacciones adversas que se distribuyan a los pacientes y familiares, así como la elaboración de manuales de administración de medicamentos para los profesionales de la salud.

Finalmente, se propone un fortalecimiento en la comunicación con el médico, e implementar técnicas de comunicación como son: Médico-Paciente-Farmacéutico, por vía escrita y oral, para hacer más efectiva la información que se genere.



# **ANEXOS**



**ANEXO 1. Formato de recolección de datos (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:			Número de expediente:						
Tipo de paciente:		Área:		Nivel socioeconómico:					
Fecha de nacimiento:		Edad:		Lugar de 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					Fosfatasa alcalina				



Anexo 1. Formato de recolección de datos. Perfil farmacoterapéutico (Continuación).

TA					<b>Creatinina</b>				
Pulso					<b>BUN</b>				
FR					<b>ALT</b>				
Glucosa					<b>AST</b>				
Colesterol					<b>GGT</b>				
Bilirrubina									

**OTROS**

**MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS**

---

---

---

---

---

**FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS**

---

**FASE DE TRATAMIENTO:**

---

**COMENTARIOS ADICIONALES:**



Anexo 1. Formato de recolección de datos. Perfil farmacoterapéutico (Continuación).

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



Anexo 1. Formato de recolección de datos. Perfil farmacoterapéutico (Continuación).

<b>SOSPECHAS A REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS</b>					
<b>Medicamento</b>	<b>N</b>	<b>E</b>	<b>S</b>	<b>SRAM IDENTIFICADA</b>	<b>Intervención</b>
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					



**ANEXO 2. Formato especial problemas relacionados con los medicamentos (PRM)**



Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

N° Expediente: \_\_\_\_\_



	SI	NO	CUAL	NO APLICA
<b>I. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS</b>				
<b>1. Administración Errónea del medicamento</b>				
a) Vía adecuada de administración				
b) Administrado a tiempo				
c) Medicamento adecuado				
<b>2. Toma en cuenta características personales</b>				
a) Peso				
b) Talla				
c) Sexo				
d) Estado de nutrición				
e) Antecedentes heredofamiliares				
<b>3. Conservación adecuada del medicamento</b>				
a) Medicamento fotosensible				
b) Medicamento con propiedades oxidantes				
c) Adecuado almacenamiento				
d) Control de temperatura y humedad				
<b>4. Contraindicación</b>				
a) Debido a la presencia de algún otro padecimiento				
b) Por la edad del paciente				



Anexo 2. Formato especial de problemas relacionados con los medicamentos PRM (Continuación).

	SI	NO	CUAL	NO APLICA
<b>5. Dosis, pauta y/o duración no adecuada</b>				
a) Debido al incumplimiento del personal				
b) Inadecuada adherencia al tratamiento				
<b>6. Duplicidad</b>				
a) Por un inadecuado control del medicamento				
b) La presencia de automedicación				
c) Efecto terapéutico adecuado				
<b>7. Errores en la dispensación del medicamento</b>				
a) Medicamento correcto				
b) Indicaciones adecuadas por parte del personal				
<b>8. Errores en la prescripción</b>				
a) Debido a letra legible				
b) Unidades correctas				
<b>9. Incumplimiento</b>				
a) Olvido del paciente o del personal médico				
<b>10. Interacciones</b>				
a) Medicamento sinergista o antagonista de otro				
b) Presencia de RAM				



**ANEXO 3. Formato especial resultados negativos asociados a la medicación (RNM)**



Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

N° Expediente: \_\_\_\_\_



**CHECK LIST RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN**

	SI	NO	CUAL	NO APLICA
<b>1. NECESIDAD</b>				
a) <i>Problema de Salud no tratado.</i> El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.				
b) <i>Efecto de medicamento innecesario.</i> El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.				
<b>2. EFECTIVIDAD</b>				
a) <i>Inefectividad no cuantitativa.</i> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.				
b) <i>Inefectividad cuantitativa.</i> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.				
<b>3. SEGURIDAD</b>				
a) <i>Inseguridad no cuantitativa.</i> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.				
b) <i>Inseguridad cuantitativa.</i> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.				
				1/1



**ANEXO 4. Formato de Sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos SRAM de**



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

**4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:**





## ANEXO 5. Formato de evaluación de Algoritmo de Naranjo



Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

N° Expediente: \_\_\_\_\_



### Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM

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

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

La RAM es:

Segura: > 9

Probable: 5-8

Posible: 1-4

Improbable: 0



**ANEXO 6. Formato especial interacciones farmacológicas**



Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Nº Expediente: \_\_\_\_\_



FARMACOTERAPIA COMPLETA DEL PACIENTE	
MEDICAMENTO	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	

Interacción encontrada	IFD		IFC				Subclasificación de IFD e IFC			
	S	A	A	D	B	E	G	P	C	O/S

Donde:

Interacciones farmacodinámicas	Interacciones farmacocinéticas	Subclasificación de IFC e IFD
S- Sinergistas A- Antagonistas	A- Absorción D-Distribución B- Biotransformación E-Excreción	G-Gravedad P-Probabilidad C-Categoría OS- Órgano o sistema



**ANEXO 7. Formato especial de errores de medicación**



Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

N° Expediente: \_\_\_\_\_



**CHECK LIST ERRORES DE MEDICACIÓN**

I. TIPO DE ERROR			Sí	No	No aplica
1	Medicamento Erróneo				
	1.1	Selección Inapropiada			
		1.11 Para el diagnóstico			
		1.12 Por alergia previa			
		1.13 Por contraindicación			
		1.14 Por edad o patología			
	1.2	Duplicidad terapéutica			
	1.3	Innecesario: No hay indicación			
	1.4	Transcripción/Dispensación/Administración diferente al prescrito			
2	Omisión				
	2.1	Falta de prescripción de medicamento necesario			
	2.2	Omisión de transcripción			
	2.3	Omisión de dispensación (surtimiento)			
	2.4	Omisión de administración			
	2.5	Prescripción incompleta			
3	Dosis incorrecta				
	3.1	Sobredosis (mayor a la recomendada)			
	3.2	Dosis extra (adicional a la prescrita)			
	3.3	Infradosis (menor a la recomendada)			
4	Concentración de fármaco				
		Fármaco correcto, concentración inadecuada			
5	Frecuencia de administración				



**ANEXO 7. Formato especial de errores de medicación (Continuación).**

		SÍ	NO	NO APLICA
Forma farmacéutica	Fármaco correcto en presentación inadecuada			
Técnica de administración	Administración de manera incorrecta y poco segura			
Vía de administración	Fármaco correcto, vía de administración inadecuada			
Velocidad errónea	9.1 Rápida			
	9.2 Lenta			
Duración incorrecta	10.1 Mayor: periodo más prolongado al recomendado			
	10.2 Menor: periodo más reducido			
Tiempo de administración	Fuera del intervalo de tiempo predefinido en el horario			
Paciente erróneo	Fármaco administrado a paciente diferente al cual fue prescrito			
Error de monitoreo	13.1 Interacción fármaco-fármaco			
	13.2 Interacción fármaco-alimento			
	13.3 Interacción fármaco-prueba diagnóstica			
	13.4 Falta de revisión clínica del paciente			
	13.5 Falta de controles analíticos			
Fármaco deteriorado	Medicamento en condiciones no óptimas para su uso			
Otros	Especifique en "Descripción" en el Anverso			
Transcripción errónea	Fármaco correcto, transcripción incorrecta de dosis, vía de administración, presentación, etc.			



**ANEXO 7. Formato especial de errores de medicación (Continuación).**

II. CONSECUENCIA DEL ERROR	SI	NO	NO APLICA
A. Error potencia			
B. Error presente, sin alcanzar al paciente			
C. Error sin daño, alcanza paciente, sin necesidad de intervención			
D. Alcanza al paciente, requiere monitoreo para verificar/evitar daño			
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			
<b>III. CAUSAS DEL ERROR</b>			
1 Comunicación			
1.1 Verbal			
1.2 Escrita			
1.2.1 Unidades			
1.2.2 Abreviaturas			
1.2.3 Punto decimal			
1.3 Mala interpretación			
2 Confusión en el nombre			
Aplica al nombre comercial o genérico			
3 Etiquetado			
3.1 Carencia de etiqueta			
3.2 Etiqueta errónea			
3.3 Confusión en apariencia			
4 Factores humanos			
4.1 Desconocimiento / falta experiencia			
4.2 Carga de trabajo			
4.3 Distracción			



# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. OMS, *"Atención primaria de salud"*, Alma-Ata Ginebra 1978. Primera Edición. [Internet] [Citado agosto 2015].
2. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. ***Método Dáder: Guía de seguimiento farmacoterapéutico***. España: Universidad de Granada; [Internet] 2007 [citado agosto 2015].
3. Ballester-Murall E, Colomer-Tera M, Domínguez-Bara L. ***"Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre niño enfermo"***. España: Universidad de Granada; [Internet] 2010 [Citado agosto 2015].
4. Monedero MCP, Ramios AC, Herrera JC. ***"Seguimiento farmacoterapéutico"*** En: Herrera JC, Montero JCT, editores. Atención Farmacéutica en Pediatría. España: S.A. Elsevier España; 2007
5. Boletín Oficial del Estado, Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, BOE Núm. 178. [Citado agosto 2015].
6. Organización Mundial de la Salud. ***La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos***. Ginebra: OMS; 2004 [Citado agosto 2015].
7. Grupo de investigación en atención farmacéutica, ***"Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la"***



- Medicación (RNM)*”, As Pharm 2001; 48 (1): 5-17. [Citado agosto 2015].
8. J. Leticia, Rodríguez-Betancourt, JL, García-Vigil C, Giral-Barnés, D Hernández-Santillán, L Jasso-Gutiérrez. **“Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos”**. Revista Médica del IMSS. 42:5, 2004 [Citado agosto 2015].
9. Naranjo, CA, Busto, U. Sellers, EM. Sandor, P. Ruiz, I. Roberts, EA. Janecek, E. Domeneq C, Greenblatt DJ. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions**. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30(2): 239-35 [Citado agosto 2015].
10. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, **“Instalación y operación de la farmacovigilancia”**: Diario Oficial, Lunes 7 de enero de 2013. [Citado agosto 2015].
11. Castro-Pastrana, LI, Gómez-Oliván, LM. (Ed). **Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica**. Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010: 334. [Citado agosto 2015].
12. Shawn C. Becker, MS, **“Contemporary View of Medication-Related Harm. A new Paradigm”**. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. [Internet] 2010 [Citado agosto 2015]
13. Otero MJ, et. al. **“Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente”**. Farm Hosp 299; 24(4):258-266. [Citado agosto 2015].



14. Otero MJ, Martín R, Rosales MD, Codina C. *"Errores de Medicación"*. Libro Farm Hosp 2.14, 713-743. [Citado agosto 2015].
15. Aguirre-Gas HG, Zavala-Villavicencio JA, Hernández-Torres J, Fajardo-Dolci G. *"Calidad de la atención médica y seguridad del paciente quirúrgico. Error médico, mala práctica y responsabilidad profesional"*. Cir Cir 2010; 78:456-462. [Citado agosto 2015].
16. Otero-López MJ, Alonso-Hernández, Maderuelo-Fernández JA, et al. *"Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados"*. Med Clin (Barc). 2006; 126(3):81-7. [Citado agosto 2015].
17. Del Rey-Pineda E, Estrada-Hernández LO. *"Errores de medicación en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE"*. Med Int Méx 2014; 30:641-650. [Citado agosto 2015].
18. Linares-Borges A, Milián-Vázquez P, Jiménez-Fernández L, et. al. *"Interacciones medicamentosas"*. Acta Farm. Bonaerense 21 (2): 139-48 (202) . [Citado agosto 2015].
19. Zaforteza C, Nicolau JA, *"Interacciones farmacológicas"* Universidad de les Illes Balears. [Internet] 2013 [Citado agosto 2015].
20. Guía Práctica Clínica CPC *"Interacciones farmacológicas potenciales, evidencias y recomendaciones"*. México, Secretaría de Salud, 2010. [Citado agosto 2015].



21. SSA. *Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en niños, niñas y adolescentes*. Secretaría de Salud. Primera Edición. México D.F.; 2011. [Citado agosto 2015].
22. Panqueva-Centanaro OP, Morales de León JE. "Tuberculosis en niños" CCAP. Vol 10:2 63-68. [Citado agosto 2015].
23. SSA, *Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México*, Secretaría de Salud. Primera edición. México DF.; 2012. [Citado agosto 2015].
24. SSA. "Manual de Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización" Secretaría de Salud. Primera Edición. México D.F.; 2014. [Citado agosto 2015].
25. Castillo Matute B, Rivas Busto LI, "Manual de técnicas y Procedimientos de Enfermería" Tomo I y II, 2ª edición. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Managua Nicaragua. 88.102. [Citado agosto 2015].
26. Base de datos del departamento de epidemiología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, Enero 2009 a Diciembre 2014. [Citado agosto 2015].
27. Organización Mundial de la Salud. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. OMS; 2006. [Citado agosto 2015].
28. Asociación Española de Pediatría. *Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonary en niños*. An Pediatr (Barc). 2007; 66(6):5967-602. [Citado agosto 2015].



29. NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para prevención y control de la tuberculosis. 13 de noviembre de 2013. [Citado agosto 2015].
30. Pediatric / Neonatal Dosage Handbook. 20<sup>a</sup>. Estados Unidos: Lexicomp, 2013. Isoniazida, Etambutol, Rifampicina, Pirazinamida. P- 336-337. [Citado agosto 2015].
31. Kabra, SK. Lodha, R. Seth, V. *Category based treatment of tuberculosis in children*. Indian Pediatrics. 2004; 41: 927-937. [Citado agosto 2015].
32. López López, A. Hernández Coronado, P. *Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos en Hospitales de III nivel*, Caja Nacional de Salud-Hospital Viedma Abril 2002 a abril 2005. Rev. Med. (Cochabamba), ago. 2007; 18(28):32-41. [Citado agosto 2015].
33. Forget, EJ. Menzies, D. *Adverse reactions for first-line antituberculosis drugs*. *Expert Opin Drug*. 2006 Mar, 5(2):231-49. [Citado agosto 2015].