



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD.
FARMACOLOGÍA CLÍNICA.**

**"EVALUACIÓN DE PRM Y RNM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA"**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A
QFB ROSA LILIA HERNÁNDEZ ORTIZ**

**TUTOR: DR. JUAN LUIS CHÁVEZ PACHECO.
FACULTAD DE CIENCIAS**

Ciudad Universitaria, CDMX, septiembre 2019.



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.

Comité Tutor:

Tutor 1: Dr. Juan Luis Chávez Pacheco.

Tutor 2: M. en I. Liliana Aguilar Contreras.

Tutor 3: Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana.

SUSTENTANTE:

QFB Rosa Lilia Hernández Ortiz.

ÍNDICE

RELACIÓN DE TABLAS	IV
RELACIÓN DE IMÁGENES	V
RELACIÓN DE CUADROS	V
RELACIÓN DE GRÁFICAS	V
RELACIÓN DE ABREVIATURAS	VII
RESUMEN	VIII
MARCO TEÓRICO	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS	2
1.2. FORMAS CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS	5
1.3. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS	8
1.4. TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE	11
1.5. FARMACOVIGILANCIA	12
1.6. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS (PRM) Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM)	15
1.6.1. ERRORES DE MEDICACIÓN (EM)	17
1.6.2. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF)	19
1.6.3. SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (SRAM)	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
JUSTIFICACIÓN	28

OBJETIVOS	30
4.1. OBJETIVO GENERAL	31
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES	31
MATERIAL Y MÉTODOS	32
5.1. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO	33
5.2. CRITERIOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	33
5.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
5.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	34
5.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	34
5.3. MATERIAL	35
5.4. PROCEDIMIENTO	35
5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS	37
5.5.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	37
5.5.2. ANÁLISIS DE DATOS	37
RESULTADOS	40
6.1. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	44
6.1.1. PROBLEMAS RELACIONADOS A LOS MEDICAMENTOS (PRM)	44
6.1.2. ERRORES DE MEDICACIÓN (EM)	48
6.1.3. RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM) .	52
6.1.4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF)	55
6.1.5. SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (SRAM)	58
DISCUSIÓN	62
7.1. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	64

CONCLUSIONES	70
ÉTICA	73
ANEXOS	75
ANEXO 1. PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO	76
ANEXO 2. LISTA DE VERIFICACIÓN PARA PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS (PRM)	79
ANEXO 3. LISTA DE VERIFICACIÓN PARA ERRORES DE MEDICACIÓN (EM)	81
ANEXO 4. LISTA DE VERIFICACIÓN PARA RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM)	83
ANEXO 5. ALGORITMO DE NARANJO	85
ANEXO 6. LISTA DE VERIFICACIÓN PARA SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (SRAM)	86
ANEXO 7. LISTA DE VERIFICACIÓN PARA INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF)	87
REFERENCIAS	88

RELACIÓN DE TABLAS

TABLA 1.	MORTALIDAD DE TUBERCULOSIS EN EL 2016. ⁽³⁾	4
TABLA 2.	INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS DE ACUERDO CON EL TIPO, EN LOS AÑOS 2016, 2017 Y 2018. ⁽⁵⁾	5
TABLA 3.	DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.....	41
TABLA 4.	FASE DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.....	43
TABLA 5.	SUBCATEGORÍA DE PRM IDENTIFICADOS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	46
TABLA 6.	FRECUENCIA DE PRM IDENTIFICADOS POR SEXO EN LAS TRES REVISIONES.....	47
TABLA 7.	FRECUENCIA DE EM POR SEXO DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	49
TABLA 8.	TIPOS DE ERRORES IDENTIFICADOS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	50
TABLA 9.	CAUSAS EM IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	51
TABLA 10.	CLASIFICACIÓN DE LOS RNM IDENTIFICADOS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	53
TABLA 11.	FRECUENCIA DE LOS RNM POR SEXO IDENTIFICADOS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	54
TABLA 12.	FRECUENCIA DE IF DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA.....	56
TABLA 13.	FRECUENCIA DE IF POR SEXO IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	57
TABLA 14.	FRECUENCIA DE SRAM POR CAUSALIDAD IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	58
TABLA 15.	FRECUENCIA DE SRAM POR SEXO IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	59
TABLA 16.	FRECUENCIA DE SRAM POR GRAVEDAD IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	59

TABLA 17. FRECUENCIA DE SRAM POR SEVERIDAD IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	70
TABLA 18. FRECUENCIA DE SRAM POR ÓRGANO SISTEMA AFECTADO IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	61

RELACIÓN DE IMÁGENES

IMAGEN 1. ESQUEMA DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS. ISONIAZIDA (H), RIFAMPICINA (R), PIRAZINAMIDA (Z) Y ETAMBUTOL (E). ⁽²⁾	9
IMAGEN 2. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA.....	38
IMAGEN 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE TUBERCULOSIS EN LA REPÚBLICA MEXICANA.....	42

RELACIÓN DE CUADROS

CUADRO 1. FÁRMACOS ANTI-TUBERCULOSIS DE PRIMERA LÍNEA. ^(2,11)	9
CUADRO 2. CLASIFICACIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM). ^(15,16)	16
CUADRO 3. CLASIFICACIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF) POR SU GRAVEDAD. ⁽¹¹⁾	22
CUADRO 4. CLASIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (SRAM) POR SU SEVERIDAD. ⁽¹⁸⁾	23
CUADRO 5. CLASIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (SRAM) POR SU CAUSALIDAD. ⁽¹⁴⁾	25

RELACIÓN DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. TIPO DE TUBERCULOSIS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	43
GRÁFICA 2. PRM IDENTIFICADOS DURANTE LAS TRES REVISIONES	44

GRÁFICA 3. TIPOS DE ERRORES IDENTIFICADOS DURANTE LAS TRES REVISIONES.	48
GRÁFICA 4. CONSECUENCIAS DE EM IDENTIFICADAS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	51
GRÁFICA 5. RNM IDENTIFICADOS DURANTE LAS TRES REVISIONES.....	52
GRÁFICA 6. IF CLASIFICADAS POR GRAVEDAD IDENTIFICADAS DURANTE EL PROYECTO.....	55

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

AF	Atención Farmacéutica
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
E	Etambutol
EA	Evento Adverso
EM	Error de Medicación
ESAVI	Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización
FV	Farmacovigilancia
H	Isoniazida
IF	Interacción Farmacológica
IFC	Interacción Farmacocinética
IFD	Interacción Farmacodinámica
INP	Instituto Nacional de Pediatría
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPD	Derivado Proteico Purificado
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos
R	Rifampicina
RAM	Reacción Adversa a Medicamentos
RNM	Resultado Negativo asociado a la Medicación
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico
SINAVE-TB	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Tuberculosis
SNC	Sistema Nervioso Central
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos
TB	Tuberculosis
Z	Pirazinamida

RESUMEN

ANTECEDENTES: La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el Complejo Tuberculosis. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo la TB en el niño representa de 5 a 30% de todos los casos de TB. En México, en el 2010, el SINAVE-TB reportó un total de 18,848 casos nuevos de TB de todas las formas en todo el país. En el Instituto Nacional de Pediatría se han registrado 107 ingresos de pacientes pediátricos con diagnóstico de TB en un periodo de tiempo entre 2008 y 2013, presentándose con mayor frecuencia las formas clínicas: Tuberculosis Meníngea, BCGosis y Tuberculosis Pulmonar.

En los pacientes diagnosticados con TB, dadas las características que presenta *Mycobacterium tuberculosis*, se requiere de un tratamiento que debe ser administrado por un largo periodo, con una combinación de fármacos que pueden causar la aparición de fallos en la farmacoterapia, ya sea porque los medicamentos hacen daño (no son seguros) y/o cuando no alcanzan el objetivo para el cual fueron prescritos (no son efectivos). El conjunto de estas experiencias no deseables se identifica como **Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM)**, que son *"aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un Resultado Negativo asociado a la Medicación (RNM)"*.

A su vez, los **Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)** se definen como *"resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos"*, entre los cuales se encuentran las reacciones adversas a los medicamentos y se clasifican de acuerdo con la necesidad, eficacia y seguridad del medicamento.

Los **Errores de Medicación (EM)** se definen 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 o del paciente o consumidor*".

En México hay escasa información sobre la presencia de estos efectos no deseados causados por los medicamentos antituberculosis. Sin embargo, en países como Canadá, se llevó a cabo un estudio en una población de personas mayores de 17 años, se reportó una incidencia de 0.55 eventos por cada 100 pacientes por mes de tratamiento; indicando que las principales reacciones fueron hepatitis y rash y que el fármaco que provocó más efectos adversos fue la pirazinamida con una incidencia de 1.48 eventos por cada 100 pacientes por mes de tratamiento. No obstante, en China se llevó a cabo un estudio en pacientes pediátricos hospitalizados con tuberculosis, en el cual la reacción más común fue hepatotoxicidad, que se presentó entre los 6 a 30 días posteriores a la administración del medicamento, mencionando que este evento se relaciona con la isoniazida, rifampicina y pirazinamida; mientras que la presencia de fiebre es principalmente por la pirazinamida. En este mismo artículo indican que la incidencia de reacciones adversas serias en pacientes pediátricos con TB es del 3.5%.

OBJETIVO: Evaluar los Problemas Relacionados a los Medicamentos (Errores de Medicación) y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos e Interacciones Farmacológicas), que se presentan en los pacientes atendidos en el INP con diagnóstico de tuberculosis, determinando la incidencia de éstos para poder conocer su relevancia clínica y el impacto que tienen en la población pediátrica.

MÉTODO: El proyecto consiste en un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, prospectivo, de cohorte y de incidencia, que contempla la revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes pediátricos incluidos en el estudio. Utilizando la información proporcionada del expediente clínico, se llenó el formato de recolección de datos. Se dio seguimiento al paciente hospitalizado y ambulatorio que cuenten con tratamiento antituberculosis a los tres y seis meses posteriores al ingreso al proyecto, para al final disponer de 3 revisiones. Se identificaron y clasificaron los PRM, EM y RNM con ayuda de los formatos especiales diseñados para cada aspecto.

Se caracterizó las SRAM de acuerdo a lo establecido por la NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la Farmacovigilancia" de acuerdo a severidad en: leve, moderada, severa. Por gravedad en: grave y no grave. La causalidad se determinó utilizando el Algoritmo de Naranjo, clasificándolas en: cierta (definida), probable, posible o dudosa.

De acuerdo a la farmacoterapia con medicamentos antituberculosis y la farmacoterapia concomitante, se establecieron las interacciones farmacológicas con ayuda de las bases de datos digitales Truven Health Analytic Micromedex 2.0® y Drugs.com©, las cuales se clasificaron de acuerdo a: interacciones farmacocinéticas o interacciones farmacodinámicas, y por gravedad.

Toda la información colectada se registró en una base de datos, la cual se diseñó en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® versión 2010. Se utilizó estadística descriptiva con el fin de establecer las características de la población en estudio. Se obtuvieron las frecuencias y proporciones de los PRM (EM) y RNM (RAM e IF) identificados por el uso de medicamentos.

MARCO TEÓRICO



MARCO TEÓRICO

Actualmente, la tuberculosis (TB) es una de las 10 principales causas de mortalidad a nivel mundial. De acuerdo con la OMS, en el 2016 se reportaron 10.4 millones de enfermos de tuberculosis, de los cuales, 1.7 millones murieron. ⁽¹⁾

En México, esta enfermedad aún no se ha erradicado, y por lo tanto, se han elaborado guías, una Norma Oficial Mexicana (NOM) exclusiva y un Programa de Acción de Tuberculosis que permiten la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y mejora de calidad de vida de la población afectada.

De acuerdo con la NOM-006-SSA2-2013, se considera a la tuberculosis como una "enfermedad infecciosa causada por el Complejo Tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canettii*), que se transmite del enfermo al sujeto sano por inhalación de material infectante, de madre infectada al producto, ingestión de leche contaminada, contacto con personas enfermas bacilíferas o animales enfermos". ⁽²⁾

1.1. Epidemiología de la Tuberculosis

Se calcula que una tercera parte de la población mundial tiene tuberculosis latente, es decir, esas personas están infectadas por el bacilo, pero aún no han enfermado ni pueden transmitir la infección. Las personas infectadas con el bacilo tuberculoso tienen a lo largo de la vida un riesgo de enfermar de tuberculosis de 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, diabetes o en quienes fuman tabaco. A lo largo de un año, un paciente con Tuberculosis 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.

Por otro lado, se considera a la Tuberculosis infantil como un indicador de que la cadena de transmisión sigue activa, ya que la fuente de infección se genera principalmente con la convivencia con un adulto infectado.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo la tuberculosis en el niño representa de 5 a 30% de todos los casos de tuberculosis. Estima que en el 2016 se enfermaron de TB un millón de niños y que debido a este padecimiento murieron 250,000 niños. ⁽¹⁾

En México, la notificación de tuberculosis es de carácter obligatorio y existe un sistema de registro nominal computarizado (SINAVE-TB). Según los antecedentes epidemiológicos de la Tuberculosis, se han reconocido grupos de población en riesgo, que por sus características han presentado desde siempre tasas de morbilidad y mortalidad más elevadas que otros grupos, entre ellos se ubican los adultos jóvenes, mayores de 20 años. El crecimiento rápido de la población mexicana ha sido a expensas del grupo de la población joven, por lo cual, es importante reconocerlo como un grupo vulnerable, ya que se tienen registros que entre las edades de 15 a 64 años corresponde al 66.4% de las defunciones del total de la población infectada. ⁽³⁾

Otros grupos identificados como vulnerables han sido la población indígena, la población migrante, la población privada de su libertad, los habitantes de áreas rurales, los menores de 5 años, entre otros; además, hay referencias en las que el sexo masculino se ve más afectado que el femenino. En este sentido, la población reportada en el año 2015 registró un total nacional de 61,474,620 mujeres y 58,056,133 hombres, con un 51.4% y 48.6%, respectivamente. ^(3,4,5)

De acuerdo con la información disponible en el componente de Tuberculosis del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE-TB), en el país se registran cada año cerca de 15 mil casos nuevos de Tuberculosis pulmonar y cerca de dos mil defunciones por esta causa (ver *Tabla 1*), lo que representa una importante pérdida de años potenciales de vida saludable y, por consiguiente, un obstáculo para el desarrollo socioeconómico de México, ya que el promedio de edad de muerte por este padecimiento es de 54 años. ⁽³⁾

Tabla 1. Mortalidad de Tuberculosis en el 2016. ⁽³⁾

EDAD (AÑOS)	DEFUNCIONES
Menos de 1	2
1 a 4	7
5 a 14	11
15 a 24	103
25 a 44	468
45 a 64	646
Más de 65	580
No determinado	16
<i>TOTAL</i>	<i>1,833 (tasa = 1.50)</i>

Según el registro y notificación del SINAVE-TB, en el año 2016 se reportó una tasa de incidencia de 17.3 casos nuevos de Tuberculosis de todas las formas en todo el país por cada 100 mil habitantes; adicionalmente, el estado de la República Mexicana con la tasa más elevada fue Baja California con 57.9 casos. Por localización, la tuberculosis pulmonar tuvo la mayor proporción de casos (81.6%) y tuvo una tasa de morbilidad de 13.3 casos por cada 100 mil habitantes. (Ver *Tabla 2*) ^(5,6)

Tabla 2. Incidencia de Tuberculosis de acuerdo con el tipo, en los años 2016, 2017 y 2018. ⁽⁵⁾

CASOS NUEVOS DE TUBERCULOSIS.			
	2016	2017	2018
Tuberculosis pulmonar	15,769	16,204	16,700
Tuberculosis meníngea	239	303	395
Otras formas de tuberculosis	3,290	3,465	3,775
<i>TOTAL</i>	<i>19,298</i>	<i>19,972</i>	<i>20,870</i>

En el Instituto Nacional de Pediatría se han registrado 107 ingresos de pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013, presentándose con mayor frecuencia las formas clínicas de Tuberculosis Meníngea, BCGosis y Tuberculosis Pulmonar. ⁽⁷⁾

1.2. Formas clínicas de la Tuberculosis

A continuación, se describen las formas clínicas que se presentan con mayor frecuencia en la población pediátrica: ^(8,9,10)

a) *Tuberculosis pulmonar*: la tuberculosis primaria es más frecuente que la reinfección. Es una enfermedad sistémica cuya principal expresión clínica es la pulmonar. En general, durante los primeros cinco años de vida, el niño con tuberculosis es paucibacilar, por lo que, no es trasmisor de la enfermedad; conforme aumenta la edad puede ser bacilífero e integrarse a la cadena de transmisión.

b) *Tuberculosis miliar*: es una enfermedad generalizada con diseminación linfohematógena (infiltrado micro y macronodular) con formación de granulomas múltiples. Se trata de una expresión de la tuberculosis primaria y habitualmente se desarrolla en los primeros seis meses de iniciada la infección.

c) *Tuberculosis ganglionar (TBG)*: también llamada linfadenopatía tuberculosa. La tuberculosis ganglionar es la más frecuente y representa aproximadamente 50% de las formas extrapulmonares. Rara vez se presentan síntomas de enfermedad sistémica, la prueba de PPD (Derivado Proteico Purificado) es mayor de 10 mm de induración en 30% a 70% de los casos. La linfadenitis por micobacterias no tuberculosas generalmente afecta un sólo ganglio, rara vez tienen compromiso pulmonar y la prueba de PPD por lo general es no reactor.

d) *Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (meningitis)*: la meningitis tuberculosa es la invasión del SNC, generalmente por diseminación linfohematógena. Puede presentarse 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.

e) *Peritonitis tuberculosa (tuberculosis peritoneal)*: es una enfermedad de evolución generalmente subaguda, fibroadhesiva, caracterizada por fiebre de más de dos semanas de evolución, distensión y dolor abdominal, ascitis, masa abdominal y suboclusión intestinal. Se debe a la diseminación linfohematógena a partir de un foco primario, por contigüidad con un ganglio linfático infectado mesentérico o por ingestión de productos lácteos no pasteurizados.

f) *Tuberculosis osteoarticular*: *M. tuberculosis* puede afectar cualquier hueso o articulación por diseminación linfohematógena a partir de un foco pulmonar primario o por contigüidad con un ganglio linfático paravertebral. El mayor riesgo

de afección se presenta en los primeros tres años después de la infección primaria. Es más frecuente la afección en las epífisis o metáfisis de los huesos que soportan el peso o que tengan mayor flujo sanguíneo y médula ósea con abundancia de células linfoides y escasez relativa de macrófagos. Así, la columna vertebral es la más afectada, seguida de la cadera, rodillas y huesos del pie; es rara en los huesos de los brazos o manos.

g) *Tuberculosis ocular*: es una infección localizada en las estructuras intraoculares, donde la zona afectada con mayor frecuencia es la coroides, especialmente en forma de tubérculos coroideos, coroiditis y coriorretinitis. Aunque la tuberculosis ocular sintomática es infrecuente, pueden observarse lesiones en pacientes con tuberculosis meníngea que cursan con patrón miliar en la radiografía de tórax. 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.

h) *Tuberculosis cutánea*: la piel, como cualquier otro órgano, puede ser afectada por el complejo tuberculosis, en particular la variedad *M. humanis* y *M. bovis*. La piel es un órgano poco receptivo para el bacilo de Koch (bacilo de la Tuberculosis), que no resulta fácil su adaptación para invadirla, pierde algo de virulencia como parece indicar el que las manifestaciones cutáneas sean más variadas, presentándose en diferentes formas clínicas, más crónicas y, a veces, sin encontrarse bacilos, ya que la piel está reaccionando desde un foco primario en donde se encuentra la tuberculosis. La tuberculosis cutáneo-mucosa puede desarrollarse en cualquiera de sus formas, ya sea por infección exógena directa, por contigüidad o por diseminación linfática o hematógena.

i) *Tuberculosis perinatal*: se clasifica en congénita y neonatal. La primera es adquirida en útero y la segunda es por contagio a partir de la madre, nodriza u otro enfermo de tuberculosis.

j) *Eventos Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)*: estos eventos causados por la vacuna BCG han sido motivo de reporte desde hace mucho tiempo en la mayoría de los países donde se aplica. Alrededor del 1% a 2% de los niños vacunados presentan en los primeros cinco meses después de la aplicación, ESAVI en forma local y que no causan algún riesgo, entre ellos están la linfadenitis supurativa y no supurativa y la osteítis. Sin embargo, si el paciente presenta algún síndrome de inmunodeficiencia, como VIH, la presencia de ESAVI puede ser mortal.

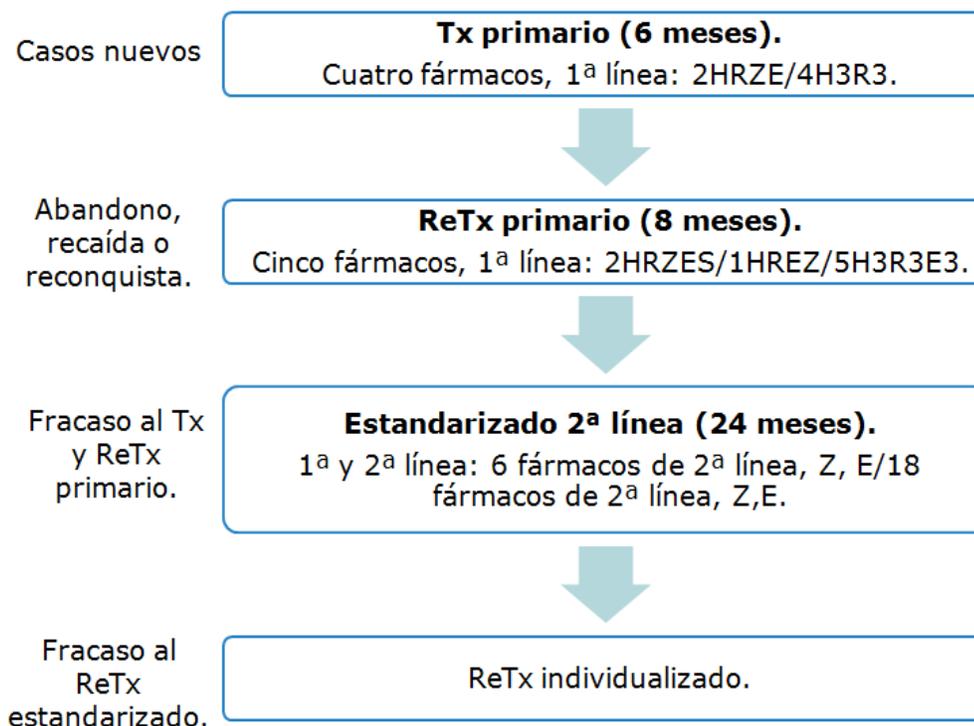
1.3. Tratamiento de la Tuberculosis

El objetivo principal del tratamiento es curar al enfermo e interrumpir la cadena de transmisión. En la quimioterapia de la tuberculosis se debe considerar la asociación de dos o más fármacos antifímicos, así como mantener el tratamiento por un mínimo de seis meses, por lo que, es de suma importancia supervisarlos. (2,8)

En la *Imagen 1*, se muestra el esquema del tratamiento de acuerdo al padecimiento actual, para el tratamiento primario acortado de la Tuberculosis se administra a todo caso que no ha recibido tratamiento e incluye los siguientes fármacos: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E), los cuales deberán administrarse durante 25 semanas, hasta completar 105 dosis, dividido en dos etapas: (2,8)

- Fase bactericida o fase intensiva: 60 dosis (de lunes a sábado con HRZE).
- Fase esterilizante o de continuación: 45 dosis (intermitente, 3 veces a la semana, con HR).

Imagen 1. Esquema del tratamiento de la Tuberculosis. Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E).⁽²⁾



H: isoniazida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomicina Tx: tratamiento, ReTx: retratamiento. El número inicial indica la duración en meses del tratamiento, las diagonales son el cambio de fase y los subíndices son el número de dosis por semana (en caso de que no haya subíndices, el tratamiento es de lunes a sábado).

Cuadro 1. Fármacos anti-Tuberculosis de primera línea.^(2,11)

ISONIAZIDA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Dosis pediátrica:</i> 10 mg/kg/día. ▪ <i>Interacciones farmacológicas:</i> levodopa, paracetamol, carbamazepina, ketoconazol, rifampicina, warfarina, ácido valproico, teofilina, prednisona, prednisolona, antiácidos. ▪ <i>Interacciones con alimentos:</i> queso, pescado. ▪ <i>Reacciones adversas:</i> puede causar aumento en los niveles de enzimas hepáticas, episodios de fiebre, neuropatía, neurotoxicidad, dolor abdominal, náuseas, vómito, debilidad muscular, puede presentarse trombocitopenia con o sin púrpura, hepatitis, hepatotoxicidad, lupus eritematoso sistémico, nefrotoxicidad, anemia, polineuritis, pelagra y rash. Anafilaxia.

Cuadro 1. Fármacos anti-Tuberculosis de primera línea. (Continuación) ^(2,11)**RIFAMPICINA**

- *Dosis pediátrica:* 15 mg/kg/día.
- *Interacciones farmacológicas:* contraindicado: voriconazol. Quinina, posaconazol, digoxina, oxcarbazepina, amlodipino. isoniazida, pirazinamida, lamotrigina, ketoconazol, itraconazol, linezolid, claritromicina, atorvastatina, fluconazol. enalapril, teofilina, dexametasona, prednisona, prednisolona, warfarina, carbamazepina, ácido valproico, omeprazol.
 - *Interacciones con alimentos:* disminuye la absorción con los alimentos.
 - *Reacciones adversas:* agranulocitosis, hepatotoxicidad, diarrea, náuseas, vómito, nefrotoxicidad, falla renal, cefalea, mareos, alopecia, prurito, trombocitopenia, hepatitis, aumento de los niveles de enzimas hepáticas, lupus eritematoso, artralgia, mialgia, fiebre. Anafilaxia.

ETAMBUTOL

- *Dosis pediátrica:* 20 mg/kg/día
- *Interacciones farmacológicas:* antiácidos que contienen aluminio.
- *Interacciones con alimentos:* no aplica.
- *Reacciones adversas:* hepatotoxicidad, neuritis óptica, dermatitis, cefalea, mareos, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómito, trombocitopenia, artralgia, pérdida de apetito, gota. Anafilaxia.

PIRAZINAMIDA

- *Dosis pediátrica:* 25 mg/kg/día.
- *Interacciones farmacológicas:* rifampicina.
- *Interacciones con alimentos:* no aplica.
- *Reacciones adversas:* hiperuricemia, náuseas, vómito, artralgia, hepatotoxicidad, acné, pelagra, aumento en los niveles de enzimas hepáticas, trombocitopenia, anemia.

En el *Cuadro 1*, se presentan las dosis pediátricas recomendadas para los cuatro principales fármacos anti-Tuberculosis de primera línea, así como las interacciones farmacológicas y con alimentos, y las reacciones adversas.

1.4. Tuberculosis farmacorresistente

Después de que se administra el tratamiento primario, se puede sospechar de un posible fracaso si al término de la fase bactericida aún hay presencia de signos y síntomas de la enfermedad, es en este momento en el que se llevan a cabo pruebas de sensibilidad para determinar si *M. tuberculosis* es resistente a uno o más medicamentos antituberculosis, en caso de que estas pruebas resulten positivas se determina que el paciente tiene diagnóstico de Tuberculosis Farmacorresistente. ⁽¹²⁾

La farmacorresistencia se puede clasificar en:^(2,12)

a) *Monorresistencia*: sólo hay resistencia a un medicamento antituberculosis de primera línea.

b) *Polirresistencia*: hay resistencia a más de un medicamento antituberculosis de primera línea y excepto a la isoniazida y rifampicina simultáneamente.

c) *Multifarmacorresistencia*: hay resistencia a la isoniazida y rifampicina simultáneamente.

d) *Resistencia extendida*: hay resistencia a la isoniazida y rifampicina simultáneamente, además de la resistencia a un medicamento del grupo de las fluoroquinolonas y a uno o más de los tres fármacos inyectables de segunda línea.

Las principales causas para que el paciente desarrolle resistencia es por un tratamiento inadecuado, falta de apego al tratamiento, por errores en la

dosificación e incluso el paciente puede tener baja o nula absorción del medicamento y/o tener una enfermedad donde la absorción de los fármacos sea deficiente. ⁽¹²⁾

Los medicamentos de segunda línea son: kanamicina, ciprofloxacino, levofloxacino, proteonamida, claritromicina, entre otros. El tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente es un desafío debido a los complicados regímenes medicamentosos necesarios, al aumento de la incidencia de reacciones adversas graves a medicamentos causados por los fármacos de segunda línea, y también, a que es un tratamiento costoso y con menor efectividad. ^(1,2,8)

El personal de salud debe fomentar el cumplimiento terapéutico, educando a los padres en la administración correcta y adecuada de los medicamentos antituberculosis, para alcanzar el éxito del tratamiento con medicamentos de primera línea, evitar recaídas y posteriormente, la farmacorresistencia.

1.5. FARMACOVIGILANCIA

Para prevenir o reducir las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica implica poner en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia inicia con un acontecimiento clave en la década de los sesenta: la talidomida. Este fármaco mostraba un efecto antiemético por lo que se empleó para controlar las náuseas y vómitos que tenían las mujeres embarazadas. Tiempo después se presentaron casos de malformaciones congénitas, entre ellos la focomelia. Fue hasta 1962 que se determinó que existía una asociación entre las malformaciones y el fármaco, ya que éste tenía efectos de teratogénesis. En 1963,

la OMS planteó la necesidad de implementar programas para supervisar la presencia de reacciones adversas a medicamentos, y en 1978 se funda el Centro de Monitoreo de Uppsala. ⁽¹³⁾

Por otro lado, México, en 1989 inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos, y en 1999 se integró al programa internacional de la OMS. Para el 2004, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, la primera Norma Oficial Mexicana sobre la instalación y operación de la Farmacovigilancia (NOM-220-SSA1-2002) y en el 2016, se divulgó la tercera versión de ésta (NOM-220-SSA1-2016). ⁽¹³⁾

De acuerdo con la OMS, la **Farmacovigilancia (FV)** se define como *"la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos."* Y dos de sus objetivos son: ⁽¹⁴⁾

- "Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y con todas las intervenciones médicas."
- "Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente."

La FV se enfoca en las reacciones adversas a los medicamentos ocasionadas principalmente por fármacos, pero se ha extendido a medicamentos herbolarios, complementos alimenticios, vacunas, dispositivos médicos, errores de medicación, entre otros. También le incumbe el mal uso de medicamentos y sus interacciones con otros medicamentos o alimentos. ⁽¹³⁾

La mayoría de los fármacos antituberculosis, tal como se muestran en el *Cuadro 1*, presentan reacciones adversas, tales como: fiebre, vómito, dolor abdominal, hepatotoxicidad; por esta razón el protocolo permitirá determinar la eficacia y

seguridad de los fármacos implementando farmacovigilancia, y así, coadyuvar al mejoramiento de la salud de los pacientes pediátricos con tuberculosis.

Como se mencionó anteriormente, 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 cuando no alcanzan el objetivo para el cual fueron prescritos (no son efectivos). 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, así como a la sociedad. ⁽¹⁵⁾

El conjunto de estas experiencias no deseables cuando se instaura una terapia farmacológica, se identifican como Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), de forma que siempre que el paciente esté experimentando una enfermedad o sintomatología y ésta tenga una relación identificable o sospechada con la terapia farmacológica, el paciente tendrá un PRM, dicho problema de salud es consecuencia de fallos de la farmacoterapia producidos por diversas causas, conducen a que no se alcancen los objetivos terapéuticos o se produzcan efectos no deseados. ⁽¹⁵⁾

Por lo anterior, se ha desarrollado el concepto de **Atención Farmacéutica (AF)**, que engloba "*todas aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente que utiliza medicamentos*". Entre estas actividades, el **seguimiento farmacoterapéutico (SFT)** presenta el mayor nivel de efectividad en la obtención de los mejores resultados en salud posibles cuando se utilizan medicamentos. ⁽¹⁵⁾

El SFT es una práctica clínica que pretende monitorizar y evaluar de forma continua la farmacoterapia del paciente con el objetivo de mejorar los resultados

en salud. En la actualidad no hay duda, de que dentro del equipo sanitario que atiende al paciente, el profesional más calificado para realizar SFT es el farmacéutico, por su formación específica en materia de medicamentos, por su accesibilidad y motivación para que su labor asistencial sea reconocida. ⁽¹⁵⁾

Actualmente se define al **SFT** como *"el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continua, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente"*. ⁽¹⁵⁾

1.6. Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

En los últimos 30 años, se han registrado los fallos de la farmacoterapia, pero fue hasta 1990 cuando se definieron por primera vez como **Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)**. En la actualidad, los **PRM** se definen como *"aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)"*. ⁽¹⁶⁾

Por otro lado, los **RNM** definen como *"resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos"*, entre los cuales se encuentran las reacciones adversas a los medicamentos; y se clasifican de acuerdo con la necesidad, eficacia y seguridad del medicamento, como se presentan en el *Cuadro 2*. ⁽¹⁶⁾

Cuadro 2. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). ^(15,16)

NECESIDAD
<p><u>Problema de salud no tratado:</u> el paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicación no tratada. - Continuación de tratamiento. - Tratamiento combinado. - Tratamiento profiláctico o premedicación.
<p><u>Efecto de medicamento innecesario:</u> el paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p> <ul style="list-style-type: none"> - No indicado. - Ingesta accidental o intencionada. - Adicción. - Alternativa no farmacológica. - Duplicidad terapéutica. - Tratamiento de RAM prevenible.
EFFECTIVIDAD
<p><u>Inefectividad no cuantitativa:</u> el paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicamento no efectivo para la situación. - Reacción adversa. - Resistencia antibiótica. - Resistencia terapéutica.
<p><u>Inefectividad cuantitativa:</u> el paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infradosificación, intervalo de dosificación inadecuado. - Duración inadecuada. - Distinta vía de administración o cambio de formulación del medicamento. - Incumplimiento. * - Administración inadecuada. * - Conservación inadecuada. * - Interacción farmacocinética (con fármaco o alimentos).

Cuadro 2. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). (Continuación) ^(15,16)

SEGURIDAD.
<p><u><i>Inseguridad no cuantitativa:</i></u> el paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administración inadecuada. - Alergia. - Contraindicación. - Reacción idiosincrásica. - Reacción adversa no dependiente de la dosis. - Interacción farmacodinámica indirecta (independiente del mecanismo de acción de los fármacos).
<p><u><i>Inseguridad cuantitativa:</i></u> el paciente sufre o puede sufrir un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobredosificación. - Duración larga. - Vía de administración o formulación incorrecta. - Reacción adversa dosis dependiente. - Administración inadecuada. - Interacción farmacocinética. - Interacción farmacodinámica.
<p>* Las concentraciones del fármaco en sangre son inferiores a los valores terapéuticos deseados.</p>

1.6.1. Errores de medicación (EM)

Dentro de los PRM, se encuentran los **errores de medicación (EM)**, que se definen 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 o del paciente o consumidor*". Hay diferentes tipos de EM que son los siguientes:^(17,18)

- 1) Medicamento erróneo.
 - A. Selección inapropiada del medicamento.
 - a. Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico que se pretende tratar.
 - b. Historia previa de alergia o efecto adverso similar con el mismo medicamento o con otros similares.
 - c. Medicamento contraindicado.
 - d. Medicamento inapropiado para el paciente por su edad, situación clínica o patología subyacente.
 - e. Duplicidad terapéutica.
 - B. Medicamento innecesario.
 - C. Transcripción, dispensación o administración de un medicamento diferente al prescrito.
- 2) Omisión de dosis o de medicamentos.
 - A. Falta de prescripción de un medicamento necesario.
 - B. Omisión en la transcripción.
 - C. Omisión en la dispensación.
 - D. Omisión en la administración.
- 3) Dosis incorrecta.
 - A. Dosis mayor de la correcta.
 - B. Dosis menor de la correcta.
 - C. Dosis extra.
- 4) Frecuencia de admisión errónea.
- 5) Forma farmacéutica errónea.
- 6) Error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento.
- 7) Técnica de administración incorrecta.
- 8) Vía de administración errónea.
- 9) Velocidad de administración errónea.
- 10) Hora de administración incorrecta.

- 11) Paciente equivocado.
- 12) Duración del tratamiento incorrecto.
 - A. Duración mayor de la correcta.
 - B. Duración menor de la correcta.
- 13) Monitorización insuficiente del tratamiento.
 - A. Falta de revisión clínica.
 - B. Falta de controles analíticos.
 - C. Interacción medicamento-medicamento.
 - D. Interacción medicamento-alimento.
- 14) Medicamento deteriorado.
- 15) Falta de cumplimiento por el paciente.
- 16) Otros.

En los pacientes diagnosticados con Tuberculosis (TB), dadas las características que presenta *Mycobacterium tuberculosis*, se requiere de un tratamiento que debe ser administrado por un largo periodo de tiempo, con una combinación de varios fármacos. Durante este largo periodo de tratamiento que requieren los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis pueden existir Errores de Medicación debido a la complejidad del denominado "sistema de utilización de los medicamentos", el cual incluye los procesos de selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento, lo que conlleva un mayor riesgo de que se produzcan errores y de que éstos, a su vez, causen RAM. ⁽¹⁸⁾

1.6.2. Interacciones farmacológicas (IF)

Debido a las características del tratamiento de la Tuberculosis y que, en algunas ocasiones, el paciente tiene otros padecimientos, el médico prescribe varios fármacos que podrían aumentar el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones. A causa de esto, se exige una considerable habilidad por parte del

médico que los prescribe, la elección y utilización del o de los medicamentos más apropiados y seguros para cada persona.

Las **interacciones farmacológicas** son “aquellas que se producen cuando el efecto de un fármaco se ve alterado por la presencia o acción de uno o varios fármacos”. El cambio en el efecto puede ser positivo, como es la administración concomitante del diurético con un antihipertensivo para la disminución de la presión arterial, o la combinación de corticoesteroides y beta-adrenérgicos inhalados para el tratamiento del asma. El caso contrario, los efectos negativos implican la disminución o inhibición del efecto o incluso toxicidad, ejemplo, la administración de warfarina y rifampicina, ya que éste último estimula el metabolismo del primero, se requiere de un reajuste de dosis del primero; o la interacción de colestiramina y loperamida, en donde el primero inhibe el efecto de la loperamida. ^(19,20,21)

Se pueden clasificar en interacciones farmacodinámicas e interacciones farmacocinéticas.

1.6.2.1. Interacciones farmacodinámicas (IFD) ^(19,20,21,22)

Este tipo de interacción se produce cuando un fármaco compite por otro por un receptor, provocando aumento o disminución del efecto.

- Sinergismo: se produce cuando hay un aumento del efecto. Puede ser sinergismo aditivo si se suman los efectos de cada fármaco, o sinergismo de potenciación cuando el efecto es mayor a la suma de los efectos de cada fármaco.

- Antagonismo: ocurre cuando hay una disminución del efecto.

1.6.2.2. Interacciones farmacocinéticas (IFC) ^(19,20,21,22)

Estas interacciones se llevan a cabo durante los procesos farmacocinéticos: absorción, distribución, biotransformación y eliminación.

- Interacciones farmacocinéticas de absorción: en esta interacción se modifica la biodisponibilidad del fármaco, ya sea por la velocidad a la que se absorbe o por la cantidad total absorbida. Los mecanismos causantes de este cambio son:

- a. Alteración del pH en el lugar de absorción.
- b. Adsorción, adsorción - intercambio iónico y formación de complejos.
- c. Procesos de competición por un transportador.
- d. Variación en la motilidad gastrointestinal.
- e. Cambios de la membrana de absorción.

- Interacciones farmacocinéticas de distribución: en este caso, un fármaco compite con otro para unirse a las proteínas plasmáticas y de esta forma aumenta o disminuye la fracción libre, que es la parte que produce el efecto.

- Interacciones farmacocinéticas de biotransformación: estas interacciones tienen la capacidad de inducir o inhibir las enzimas encargadas de la biotransformación de los fármacos causando cambios en la excreción, ya sea acelerando o disminuyendo la eliminación de los metabolitos.

- Interacciones farmacocinéticas de eliminación: este tipo de interacciones no son muy comunes. En cuanto a la excreción renal, la administración de dos fármacos puede modificar la filtración glomerular, la secreción tubular o la reabsorción tubular complicando la eliminación de uno o ambos fármacos.

Las interacciones farmacológicas también se pueden clasificar por su gravedad en: contraindicado, mayor, moderada y mínima; en el *Cuadro 3* se presentan las características de cada una de éstas.

Cuadro 3. Clasificación de Interacciones Farmacológicas (IF) por su gravedad. ⁽¹¹⁾

CONTRAINDICADO	La interacción de los fármacos está contraindicada.
MAYOR	La interacción de los fármacos puede causar la muerte y/o requerir intervención médica.
MODERADA	La interacción de los fármacos puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia.
MÍNIMA	La interacción de los fármacos puede tener efectos clínicos limitados. Los síntomas no requerirán una alteración importante de la terapia.

1.6.3. Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM)

En México hay escasa información sobre la presencia de estas reacciones no deseadas causadas por los medicamentos antituberculosis, sin embargo, si hay estudios en otros países, por ejemplo, en Canadá se llevó a cabo un estudio en una población de personas mayores de 17 años de edad, se reportó una incidencia de 0.55 eventos por cada 100 pacientes por mes de tratamiento, indicando que las principales reacciones fueron hepatitis y rash, y que el fármaco que provocó más efectos adversos fue la pirazinamida con una incidencia de 1.48 eventos por cada 100 pacientes por mes de tratamiento. En China se llevó a cabo un estudio en pacientes pediátricos hospitalizados con tuberculosis, en el cual resultó que la reacción más común fue hepatotoxicidad, que se presentó entre los 6 a 30 días posteriores a la administración del medicamento, mencionando que este evento se relaciona con la isoniazida, rifampicina y pirazinamida, mientras que la presencia de fiebre es principalmente por la pirazinamida. En este mismo artículo indican

que la incidencia de reacciones adversas serias en pacientes pediátricos con TB es de 3.5%.^(23,24)

De acuerdo con la OMS, una **reacción adversa a medicamentos** es cualquier "efecto no deseado atribuible a la administración de un fármaco a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica"; mientras que, en México, la NOM-220 indica que es una "respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos razonablemente atribuible". Se pueden clasificar por: severidad, gravedad y causalidad.^(14,18)

1.6.3.1. Severidad:⁽¹⁸⁾

Se refiere a la magnitud o intensidad de la reacción adversa y cómo afecta en las actividades habituales del paciente. Se clasifica en: leve, moderada o severa; en el *Cuadro 4* se presentan las características de cada una.

Cuadro 4. Clasificación de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) por su severidad.⁽¹⁸⁾

LEVES:	Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
MODERADAS:	Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
SEVERAS:	Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

1.6.3.2. Gravedad: ⁽¹⁸⁾

Esta clasificación se asocia con el riesgo en que la reacción adversa puso al paciente. Las RAM pueden ser graves o no graves.

- Graves (serias): toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- ♦ Causan la muerte del paciente.
- ♦ Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan.
- ♦ Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- ♦ Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- ♦ Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- ♦ Son considerados medicamento importantes.

- No graves: a las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad (arriba mencionados).

1.6.3.3. Causalidad: ⁽¹⁴⁾

En este caso, las SRAM se especifican de acuerdo con la relación entre la aparición de la sospecha y la exposición al medicamento. Esta clasificación está basada con los principios de causalidad: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada, readministración y existencia de causa alterna.

En el proyecto se utilizará el Algoritmo de Naranjo, que consta de un cuestionario de 10 preguntas cuyas respuestas son "sí", "no" o "no se sabe", con valores que van de -1 a 3; al final se hace la sumatoria y el puntaje obtenido, como se observa en el *Cuadro 5*, determina qué categoría es: definida, probable, posible y dudosa.

Cuadro 5. Clasificación de las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) por su causalidad.⁽¹⁴⁾

C A T E G O R Í A	Definida	<p><i>Puntaje: ≥ 9</i></p> <p>Acontecimiento clínico - incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio- que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente plausible.</p>
	Probable	<p><i>Puntaje: 5 - 8</i></p> <p>Acontecimiento clínico - incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio- que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento.</p>
	Posible	<p><i>Puntaje: 1 - 4</i></p> <p>Acontecimiento clínico - incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio- que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La información con respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.</p>
	Dudosa	<p><i>Puntaje: ≤ 0</i></p> <p>Acontecimiento clínico - incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio- que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de modo más plausible por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.</p>

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el INP, al ser un hospital de tercer nivel, asisten pacientes con enfermedades como la Tuberculosis, cuyo tratamiento consiste en una gran cantidad de fármacos. Al detectar y evaluar los Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM), en los que se encuentran los Errores de Medicación (EM), y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), en los que predominan: las sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) y las Interacciones Farmacológicas (IF), se puede conocer su incidencia, establecer su relevancia clínica y el impacto que tienen en la población pediátrica.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM), en los que se encuentran los Errores de Medicación (EM), y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), en los que predominan: las sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) y las Interacciones Farmacológicas (IF) en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis del INP?

JUSTIFICACIÓN



JUSTIFICACIÓN

En los hospitales mexicanos, como lo es el INP existe la necesidad de iniciar estudios de investigación de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) para identificar los Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM), en los que se encuentran los Errores de Medicación (EM) y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), en los que predominan: las sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) y las Interacciones Farmacológicas (IF), y así, por medio de la frecuencia y evaluación de éstos, poder determinar la incidencia para conocer los factores de riesgo y el impacto que tienen la aparición de éstos.

Además, empleando el SFT se pueden establecer acciones correctivas y preventivas, garantizando la seguridad del paciente.

También, fomentando el reporte de SRAM, se pretende mostrar la importancia de la Farmacovigilancia como una herramienta de prevención y disminución de RAM, para mejorar la terapia del paciente.

OBJETIVOS



OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluar los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), en los que se encuentran los Errores de Medicación (EM) y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), en los que predominan: las sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) y las Interacciones Farmacológicas (IF) que presentan los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tuberculosis atendidos en el INP, determinando la incidencia de éstos para poder conocer su relevancia clínica y el impacto que tienen en la población pediátrica.

4.2. Objetivos específicos

- Establecer el perfil farmacoterapéutico a partir de los expedientes clínicos para evaluar la eficacia, necesidad y seguridad de los medicamentos.
- Identificar los Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM), en los que se encuentran los Errores de Medicación (EM) y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), en los que predominan: las sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) y las Interacciones Farmacológicas (IF) encontrados en el perfil farmacoterapéutico para poder evaluarlos y clasificarlos.
- Analizar la presencia de PRM (EM) y RNM (SRAM e IF) en esta población pediátrica para poder proponer estrategias que permitan resolver, corregir y prevenir éstos.

MATERIAL Y MÉTODOS



MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Clasificación del estudio

El proyecto consistió en un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, ambispectivo, de cohorte y de incidencia. Se consideraron estos tipos de estudio porque se parte de una población de pacientes que tienen en común el tratamiento anti-Tuberculosis a los cuales se les hará seguimiento a través de la revisión de los expedientes clínicos electrónicos, a partir de los cuales permitió describir cada uno de los aspectos estudiados en un periodo determinado.

De acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión, se seleccionaron pacientes pediátricos con diagnóstico o probable diagnóstico de tuberculosis, que recibieron tratamiento antituberculosis, con los fármacos de mayor uso en el INP. Una vez seleccionados los pacientes que cumplieron con los criterios inclusión, se les invitó a participar en el estudio y los que aceptaron firmaron el consentimiento y/o asentimiento informado. Es éste el momento donde se llevó a cabo la primera revisión del expediente clínico con el paciente y sus familiares.

5.2. Criterios de la población de estudio

5.2.1. Criterios de inclusión

a) Pacientes pediátricos de ambos sexos, que al menos cuentan con tratamiento anti-Tuberculosis desde 2018, el cual es vigilado por el servicio de Epidemiología del INP y dosificado en el Laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación del INP.

b) Pacientes pediátricos de ambos sexos hospitalizados o ambulatorios con diagnóstico confirmado con pruebas de laboratorio o por confirmar de Tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas (con o sin comorbilidades), y que reciben

tratamiento esquematizado en el INP, a los cuales se les dará seguimiento en forma ambulatoria.

c) Pacientes pediátricos de ambos sexos con expediente clínico y documentos fuente completos (estudios de laboratorio y gabinete), que permitan el llenado de los formatos de datos personales diseñados para este estudio.

d) Paciente que cuente con carta de consentimiento informado, firmado por padre y madre o tutor, así como contar con la firma del asentimiento informado, cuando se trate de pacientes mayores de 12 años, que sepan y puedan leer y escribir.

5.2.2. Criterios de exclusión

a) Pacientes que no proporcionen la información suficiente para detectar y describir los PRM (EM) y RNM (SRAM e IF).

5.2.3. Criterios de eliminación

a) Paciente que durante su estancia hospitalaria o post egreso sea suspendido o retirado el tratamiento con medicamentos antituberculosis, y que esté demostrado que la causa de la suspensión no está relacionada con efectos adversos a estos medicamentos.

b) Pacientes que no acudan a las citas para dar seguimiento al padecimiento o falta de cooperación (evaluar apego al tratamiento).

c) Paciente o familiar que solicite su retiro voluntario del estudio.

d) Paciente que fallezca durante la hospitalización, y en cuyo caso se demuestre que el fallecimiento no tiene relación con el uso de medicamentos antituberculosis.

5.3. Material

- Listado de pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis que son atendido por el Servicio de Epidemiología en colaboración con el Laboratorio de Farmacología.
- Expedientes clínicos electrónicos de los pacientes con diagnóstico o profilaxis de Tuberculosis en el INP.
- Anexo 1: formato para la captura de la información demográfica de los pacientes, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos, estudios de gabinete y laboratorio, método de diagnóstico de Tuberculosis, farmacoterapia y evaluación de eficacia y seguridad de los medicamentos.
 - Anexo 2: formato diseñado para identificar PRM.
 - Anexo 3: formato diseñado para identificar EM.
 - Anexo 4: formato diseñado para identificar RNM.
 - Anexo 5: formato de Algoritmo de Naranjo.
 - Anexo 6: formato diseñado para identificar SRAM.
 - Anexo 7: formato diseñado para identificar Interacciones Farmacológicas.
- Bases de datos Truven Health Analytic Micromedex 2.0 ® y Drugs.com ©.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la Farmacovigilancia."
- Programas de Microsoft Office Excel ® y Word 2010 ®.

5.4. Procedimiento

- a) Se solicitó al Servicio de Epidemiología del INP el listado correspondiente a los números de expedientes y nombres de los pacientes con tratamiento anti-tuberculosis que se encuentran en el INP.
- b) Se seleccionó la población de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

c) Utilizando la información proporcionada del expediente clínico electrónico, se llenó el formato de Perfil Farmacoterapéutico, que permitió evaluar la eficacia, necesidad y seguridad de los medicamentos.

d) Después de llenar dicho formato, se identificaron los PRM, EM, RNM con ayuda de los formatos especiales diseñados.

a. El formato de PRM se realizó con base en lo descrito en el Tercer Consenso de Granada. ⁽¹⁶⁾

b. El formato de EM fue diseñado de acuerdo a la adaptación española de la clasificación del NCCMERP. ⁽¹⁷⁾

c. El formato de RNM se llevó a cabo conforme al Tercer Consenso de Granada. ^(13,16)

e) En cuanto a las SRAM, éstas se caracterizaron con base en lo establecido por la NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la Farmacovigilancia" de acuerdo a severidad en: leve, moderada, severa; por gravedad en: grave y no grave; la causalidad se determinó utilizando el Algoritmo de Naranjo, clasificándolas en: cierta (definida), probable, posible o dudosa.

f) De acuerdo con la farmacoterapia con medicamentos anti-tuberculosis y la farmacoterapia concomitante, se identificaron las interacciones farmacológicas con ayuda de las bases de datos digitales Truven Health Analytic Micromedex 2.0 ® y Drugs.com ©, las cuales se clasificaron de acuerdo a:

- Interacciones farmacocinéticas: de absorción, distribución, biotransformación y eliminación.
- Interacciones farmacodinámicas: sinergista o antagonista.
- Gravedad: contraindicada, mayor, moderada y menor.

g) Se dio seguimiento al paciente que contó con apego al tratamiento hasta su egreso, así como a los tres y seis meses posteriores.

h) Toda la información colectada se registró en una base de datos, la cual fue diseñada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® versión 2010.

5.5. Análisis estadístico e interpretación de los datos

5.5.1. Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de muestra para el estudio descriptivo, observacional y longitudinal se realizó de acuerdo con el siguiente modelo con el paquete estadístico Paquest versión 2.0. ^(23,24)

$$N = \frac{Z_{\alpha}^2(pq)}{e^2} = \frac{(1.96)^2(0.0351 * 0.9649)}{0.05^2}$$

Donde:

N = Tamaño de la muestra (número de casos) = 52.04 \approx 52

Z_{α} = confianza = 1.96 p = tasa de prevalencia = 0.0351

q = 1 - p = 0.9649 e = error permisible máximo = 0.05

El valor de p fue obtenido de los resultados presentados por Li y col. en 2017, quienes reportan la prevalencia de las RAM en una población de pacientes pediátricos con tuberculosis. Con estos datos, el tamaño de muestra calculado para este trabajo es de 62 pacientes, considerando un 20% por posibles pérdidas (potencia del 95%). ^(24,25)

- El cálculo se hace con base en las reacciones adversas, dado que son las de mayor prevalencia.
- La literatura es escasa al respecto y se utilizó este artículo como referencia por involucrar población pediátrica con tuberculosis.

5.5.2. Análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva con el fin de establecer las características de la población en estudio.

Se organizaron y clasificaron las variables cuantitativas y cualitativas obtenidas durante el estudio, mostrando a través de ellas las propiedades, relaciones y tendencias de los PRM y RNM que se identificaron por el uso de medicamentos antituberculosis en los pacientes pediátricos del INP.

Se obtuvieron las frecuencias y proporciones de las RAM de acuerdo con las clasificaciones de severidad y gravedad, como lo especifica la NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la Farmacovigilancia". Se describirá el tipo de medicamento antituberculosis utilizado, su frecuencia de uso y la causalidad de la manifestación clínica, aplicando el Algoritmo de Naranjo como herramienta metodológica.

Imagen 2. Diagrama de flujo de la metodología.

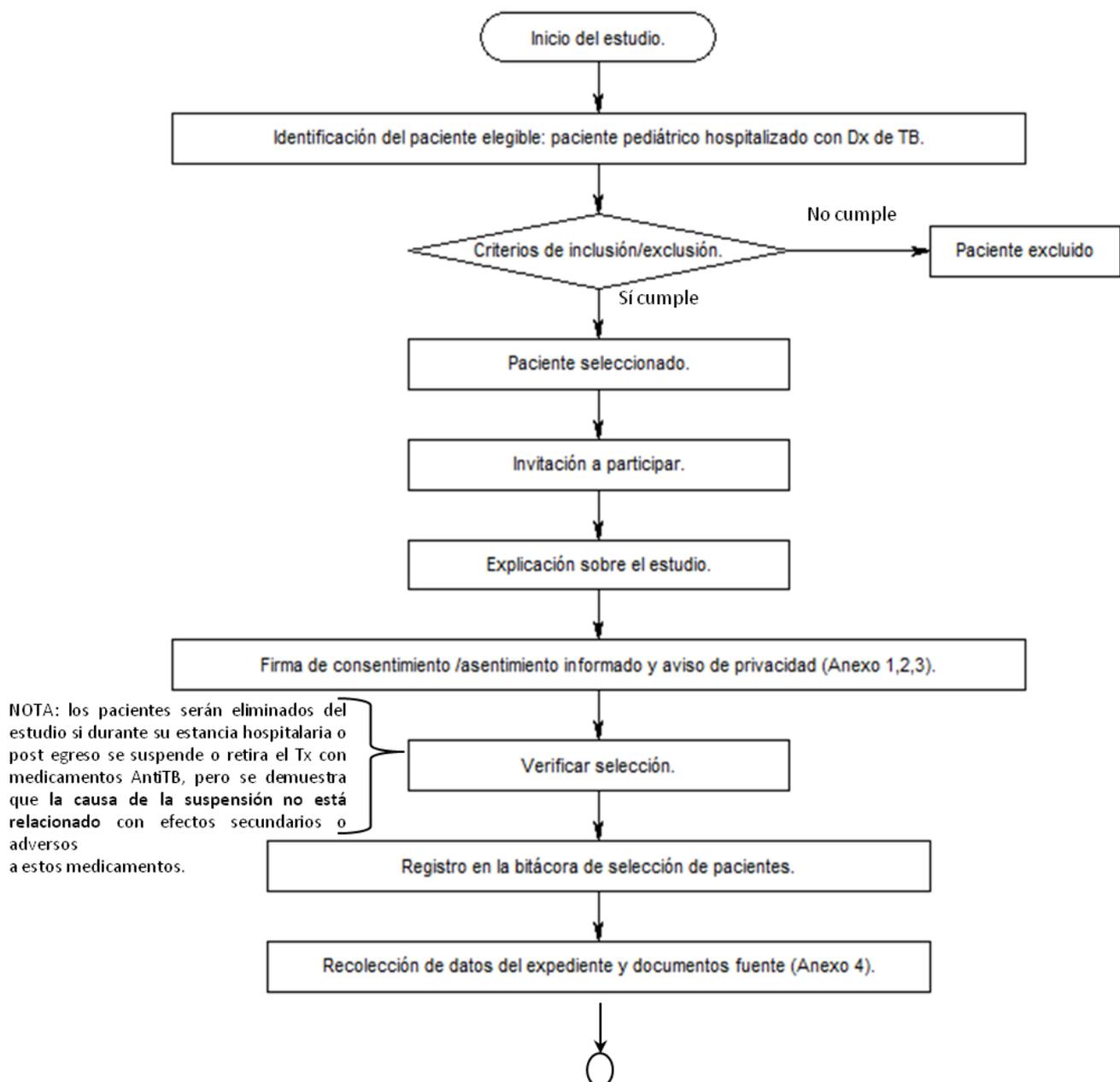
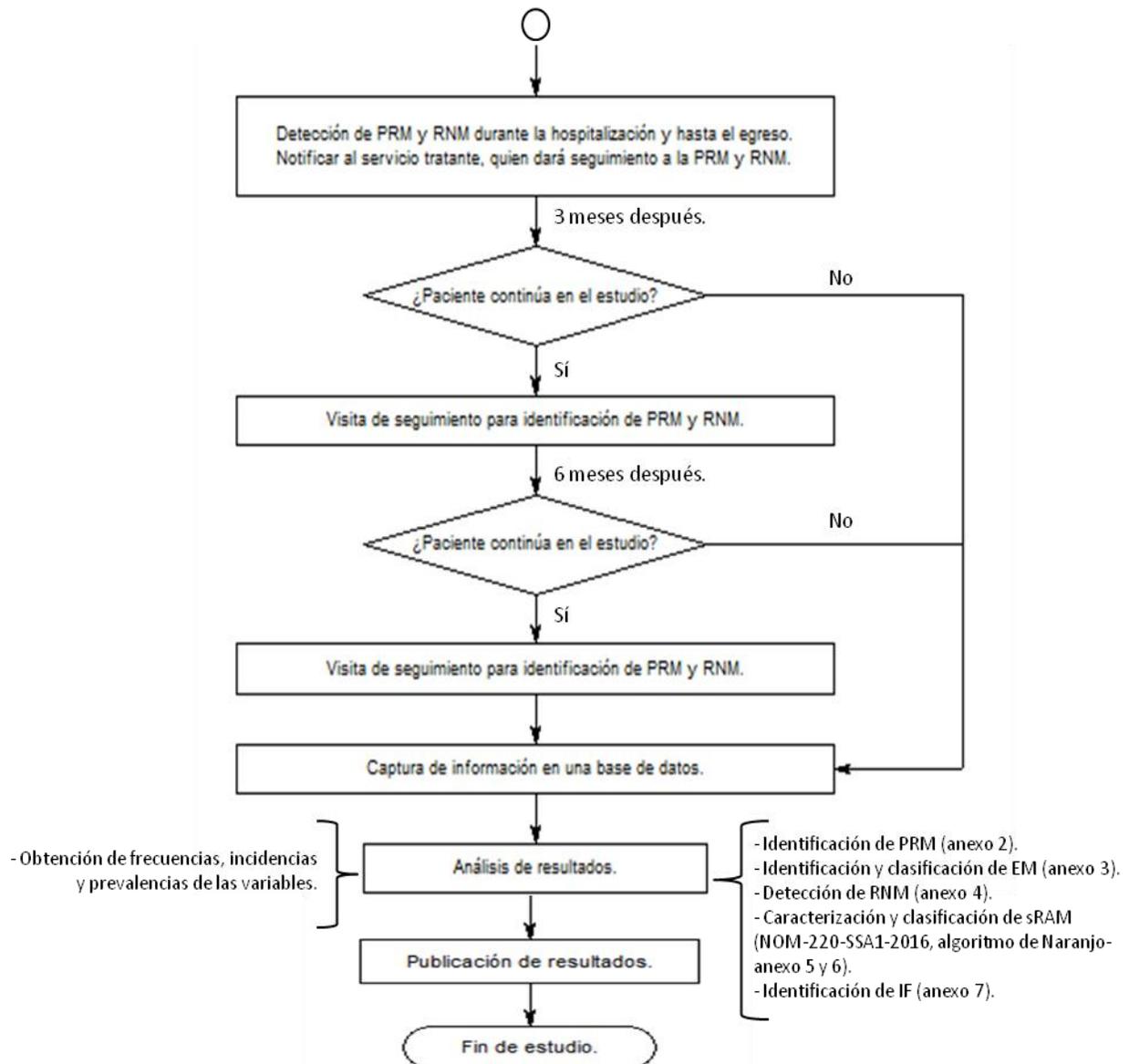


Imagen 2. Diagrama de flujo de la metodología (continuación).



RESULTADOS



RESULTADOS

Durante el estudio se incluyeron 57 pacientes hospitalizados y/o ambulatorios con diagnóstico confirmado o por confirmar de tuberculosis que son atendidos por el servicio de Epidemiología del INP. Como se observa en la *Tabla 3*, del total de pacientes, 21 (36.84%) fueron niñas y 36 (63.16%) fueron niños con una mediana para la edad de 6 y 3 años, respectivamente; 42 pacientes tenían otro padecimiento como alguna inmunodeficiencia. Mayoritariamente se administraron dos (40.35%) o cuatro fármacos (33.33%) para el tratamiento anti-Tuberculosis.

Tabla 3. Datos demográficos de los pacientes incluidos.

	Niñas	Niños	TOTAL
Frecuencia			
n (%)	21 (36.84)	36 (63.16)	57 (100)
Edad			
Mediana (mín., máx.)	6 (0,18)	3 (0,18)	
Desnutrición			
Sí (%)	10 (17.54)	16 (28.07)	26 (45.61)
No (%)	11 (19.30)	20 (35.09)	31 (54.39)
Otro padecimiento			
Sí (%)	17 (29.82)	25 (43.86)	42 (73.68)
No (%)	4 (7.02)	11 (19.30)	15 (26.32)
Número de fármacos Anti-TB			
1 (%)	0 (0)	5 (8.77)	5 (8.77)
2 (%)	10 (17.54)	13 (22.81)	23 (40.35)
3 (%)	3 (5.26)	4 (7.02)	7 (12.28)
4 (%)	7 (12.28)	12 (21.05)	19 (33.33)
5 (%)	1 (1.75)	2 (3.51)	3 (5.26)

Sobre el lugar de procedencia, en la *Imagen 3* se puede apreciar que los pacientes principalmente venían de la Ciudad de México con 29.82% del total de casos, le siguen el Estado de México con 26.32%, y Michoacán y Oaxaca, ambos con 7.02%, respectivamente.

Imagen 3. Distribución geográfica de los casos de Tuberculosis incluidos en el presente estudio.



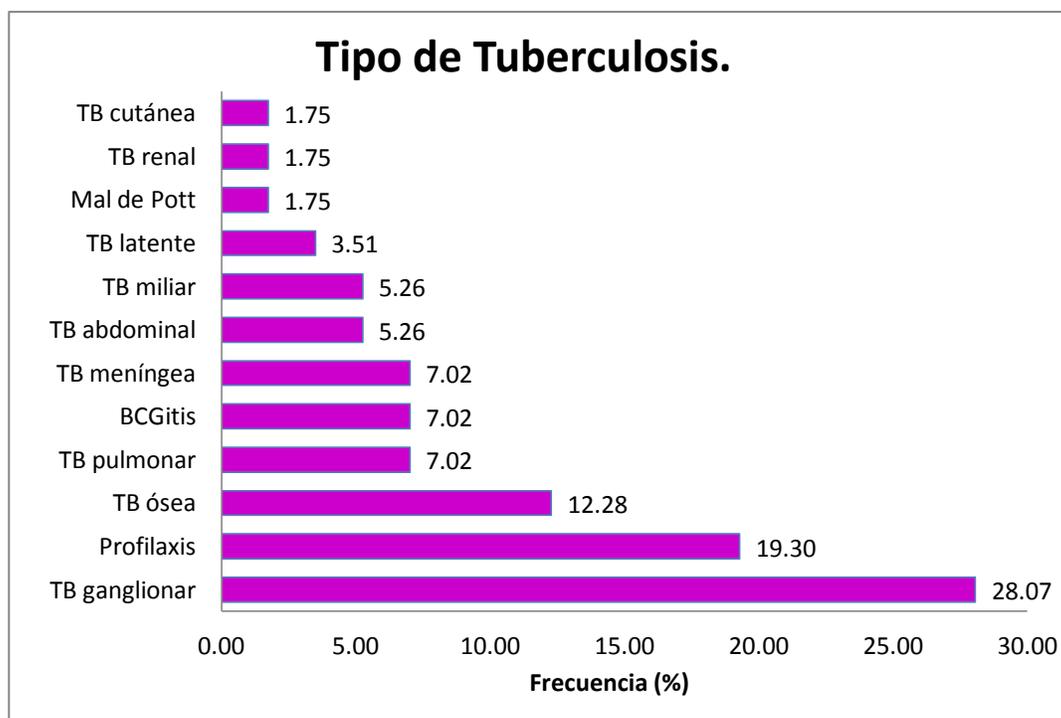
En la *Tabla 4*, se indica cuál fue la fase del tratamiento en que se encontraban los pacientes en el estudio y los resultados fueron que se incluyeron pacientes en las cuatro fases de tratamiento, sin embargo, la mayoría de los pacientes (en las tres revisiones) se encontraban en "observación", es decir, que ya habían terminado su tratamiento y sólo estaban en control para evitar reincidencia.

Tabla 4. Fase de tratamiento de los pacientes incluidos.

Fase	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	n	%	n	%
Intensiva	16	28.1	13	23.2	5	9.3
Mantenimiento	12	21.1	11	19.6	13	24.1
Profilaxis	11	19.3	10	17.9	8	14.8
En observación	18	31.6	22	39.3	28	51.9
<i>TOTAL</i>	<i>57</i>	<i>100</i>	<i>56</i>	<i>100</i>	<i>54</i>	<i>100</i>
<i>Eliminados</i>	0		1		1	

En la *Gráfica 1* se muestran el tipo de Tuberculosis de los pacientes incluidos por el que reciben tratamiento, los tres tipos principales fueron: Tuberculosis ganglionar (28.07%), tratamiento profiláctico (19.30%) y Tuberculosis ósea (12.28%). El resto pacientes tuvo otro tipo de tuberculosis.

Gráfica 1. Tipo de Tuberculosis de los pacientes incluidos en el estudio.

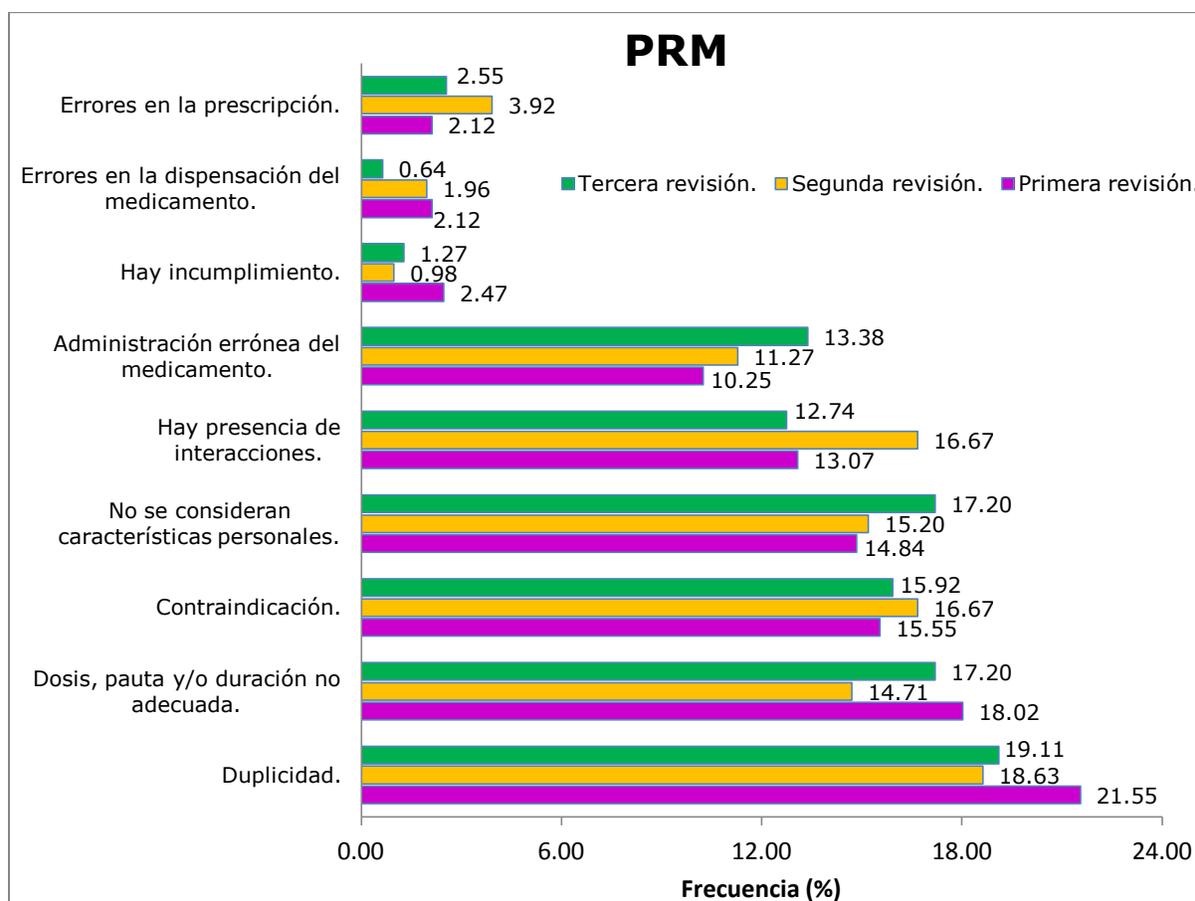


6.1. Seguimiento Farmacoterapéutico

6.1.1. Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM)

Durante la primera revisión de expedientes, se identificaron 283 Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM), en la segunda revisión 204 PRM y en la tercera revisión 157 PRM. En la *Gráfica 2* se presenta que en las tres revisiones el problema que predominó fue la duplicidad de medicamento con 21.55%, 18.63% y 19.11% respectivamente.

Gráfica 2. PRM identificados durante las tres revisiones.



Conforme a la *Gráfica 2*, los siguientes PRM que sobresalieron en la primera revisión fueron el de dosis, pauta y/o duración no adecuada con 18.02% y le sigue el tratamiento contraindicado con 15.55% de frecuencia. En la segunda revisión destacaron el medicamento contraindicado y la presencia de interacciones con 16.67% por cada aspecto, y la falta de consideración de las características personales del paciente con 15.20%. Finalmente, en la tercera revisión los PRM que le siguieron a la duplicidad fueron la dosis, pauta y/o duración no adecuada y no tomar en cuenta las características personales del paciente con 17.20%, por cada problema, y la contraindicación con una presencia de 15.92%.

De acuerdo con la *Tabla 5*, en las primeras dos revisiones, la subcategoría de PRM que predominó fue la duplicidad de medicamento para lograr el efecto terapéutico adecuado con 18.02% y 16.18%, respectivamente; por otro lado, en la tercera revisión no se consideró el peso del paciente para el tratamiento.

La *Tabla 6* muestra cómo se presentaron los PRM de acuerdo con el sexo, en la primera revisión tanto niñas como niños tuvieron alrededor de 4 a 7 aspectos; en la segunda revisión, las niñas permanecieron en este rango y los niños tuvieron de 0 a 3 PRM; y finalmente en la tercera revisión, disminuyó la frecuencia de los problemas en ambos sexos, en un rango de 0 a 3 PRM por persona.

Tabla 5. Subcategoría de PRM identificados durante las tres revisiones.

Subcategoría de PRM	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	N	%	n	%
Hay duplicidad de medicamento para lograr efecto terapéutico adecuado.	51	18.02	33	16.18	25	15.92
La dosis, pauta y/o duración no adecuada debido al incumplimiento del personal.	46	16.25	30	14.71	25	15.92
No se consideró el peso del paciente.	40	14.13	30	14.71	26	16.56
El medicamento es sinergista o antagonista de otro.	27	9.54	24	11.76	13	8.28
Medicamento contraindicado por la presencia de alguna SRAM.	25	8.83	14	6.86	12	7.64
Vía inadecuada de administración del medicamento.	17	6.01	13	6.37	14	8.92
La interacción de medicamento provoca la presencia de RAM.	10	3.53	10	4.90	7	4.46
Medicamento contraindicado debido a la presencia de algún otro padecimiento.	10	3.53	9	4.41	5	3.18
Hay duplicidad de medicamento por un inadecuado control del medicamento.	10	3.53	5	2.45	5	3.18
Se administró el medicamento no adecuado.	9	3.18	10	4.90	6	3.82
Medicamento contraindicado por la edad del paciente.	9	3.18	11	5.39	8	5.10
Otros:	29	10.25	15	7.35	11	7.01
- El paciente o el personal médico ocasionó incumplimiento del medicamento.	7		2		2	
- La prescripción tuvo unidades incorrectas.	6		8		4	
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada por falta de adherencia al tratamiento.	5		0		2	
- Hubo error en la dispensación por indicaciones inadecuadas por parte del personal.	4		2		1	
- El medicamento no fue administrado a tiempo.	3		0		1	
- Se dispensó medicamento incorrecto.	2		2		0	
- No se consideró la talla del paciente.	1		1		1	
- No se consideró el estado de nutrición del paciente.	1		0		0	
TOTAL	283	100	204	100	157	100

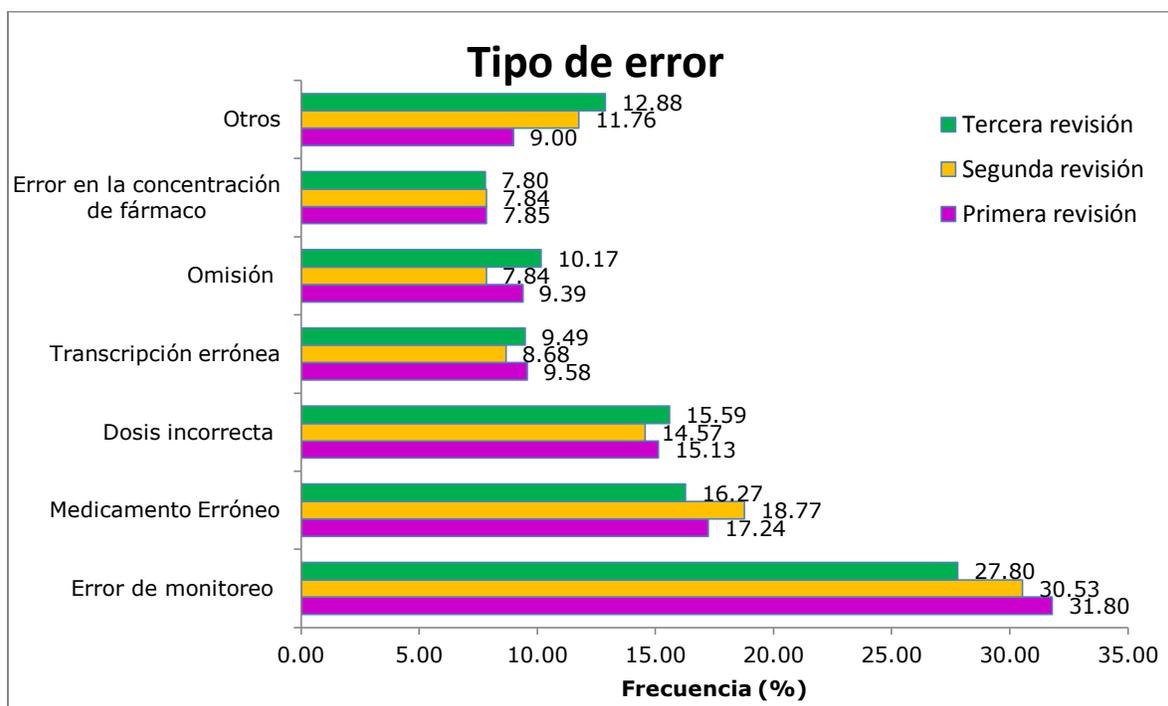
Tabla 6. Frecuencia de PRM identificados por sexo en las tres revisiones.

Frecuencia de PRM	Primera revisión				Segunda revisión				Tercera revisión			
	Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia	
			n	%			n	%			n	%
0 a 3	3	12	15	26.32	8	22	30	53.57	11	23	34	62.96
4 a 7	13	21	34	59.65	9	9	18	32.14	6	7	13	24.07
8 a 11	5	3	8	14.04	4	4	8	14.29	4	3	7	12.96
<i>TOTAL</i>	<i>21</i>	<i>36</i>	<i>57</i>	<i>100</i>	<i>21</i>	<i>35</i>	<i>56</i>	<i>100</i>	<i>21</i>	<i>33</i>	<i>54</i>	<i>100</i>

6.1.2. Errores de Medicación (EM)

Durante la revisión de expedientes, se detectaron 522 errores de medicación en la primera etapa, en la segunda 357, y en la tercera 295 errores.

Gráfica 3. Tipos de errores identificados durante las tres revisiones.



En la *Gráfica 3* se observa que en los tres periodos el error que predominó fue el de monitoreo que incluye las interacciones fármaco – fármaco, la presencia de éste fue de 31.80%, 30.53% y 27.80%, respectivamente, del total de errores presentes. En esta misma gráfica se indica como “otros” los que tuvieron menor frecuencia, estos errores están detallados en la *Tabla 8* que fueron paciente erróneo y tiempo de administración errónea.

Sobre la presencia de errores de medicación por sexo, en la *Tabla 7* se muestra que en la primera revisión y segunda revisión el 57.89% y 39.29%, respectivamente, de los pacientes tuvieron entre 8 a 11, mientras que en la tercera revisión disminuyó el número de los EM de 0 a 3 con un 46.30%.

Tabla 7. Frecuencia de EM por sexo durante las tres revisiones.

Frecuencia de EM	Primera revisión				Segunda revisión				Tercera revisión			
	Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia	
			n	%			n	%			n	%
0 a 3	0	1	1	1.75	5	14	19	33.93	8	17	25	46.30
4 a 7	3	11	14	24.56	3	5	8	14.29	0	4	4	7.41
8 a 11	12	21	33	57.89	10	12	22	39.29	9	7	16	29.63
12 a 15	5	3	8	14.04	3	4	7	12.50	4	5	9	16.67
≥ 16	1	0	1	1.75	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
<i>TOTAL</i>	<i>21</i>	<i>36</i>	<i>57</i>	<i>100</i>	<i>21</i>	<i>35</i>	<i>56</i>	<i>100</i>	<i>21</i>	<i>33</i>	<i>54</i>	<i>100</i>

Tabla 8. Tipos de errores identificados durante las tres revisiones.

Tipo de error	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	n	%	n	%
Error de monitoreo	166	31.80	109	30.53	82	27.80
Medicamento erróneo	90	17.24	67	18.77	48	16.27
Dosis incorrecta	79	15.13	52	14.57	46	15.59
Transcripción errónea	50	9.58	31	8.68	28	9.49
Omisión	49	9.39	28	7.84	30	10.17
Error en la concentración de fármaco	41	7.85	28	7.84	23	7.80
Otros:	47	9.00	42	11.76	38	12.88
- Vía de administración errónea	18		13		13	
- Frecuencia de administración errónea.	10		11		10	
- Duración incorrecta.	9		11		13	
- Técnica de administración incorrecta.	6		6		2	
- Forma farmacéutica inadecuada.	2		1		0	
- Tiempo de administración erróneo.	1		0		0	
- Paciente erróneo	1		0		0	
TOTAL	522	100	357	100	295	100

En cuanto a las consecuencias del error, en la *Gráfica 4* se observa que en la primera revisión predominó aquella que alcanzó al paciente y requiere monitoreo para verificar o evitar daño. En las siguientes dos revisiones, sobresale la consecuencia de tipo A que es error en potencia o la ausencia de error.

En la *Tabla 9* se indican los resultados obtenidos relacionados con las causas de los errores, en donde se observa que, en las tres revisiones, la causa que prevalece es la de Factores humanos que puede ser por distracción, desconocimiento o la carga de trabajo. Posiblemente esto refleja que el personal no es totalmente consciente de los problemas de salud que causan sus acciones.

Gráfica 4. Consecuencias de EM identificadas durante las tres revisiones.

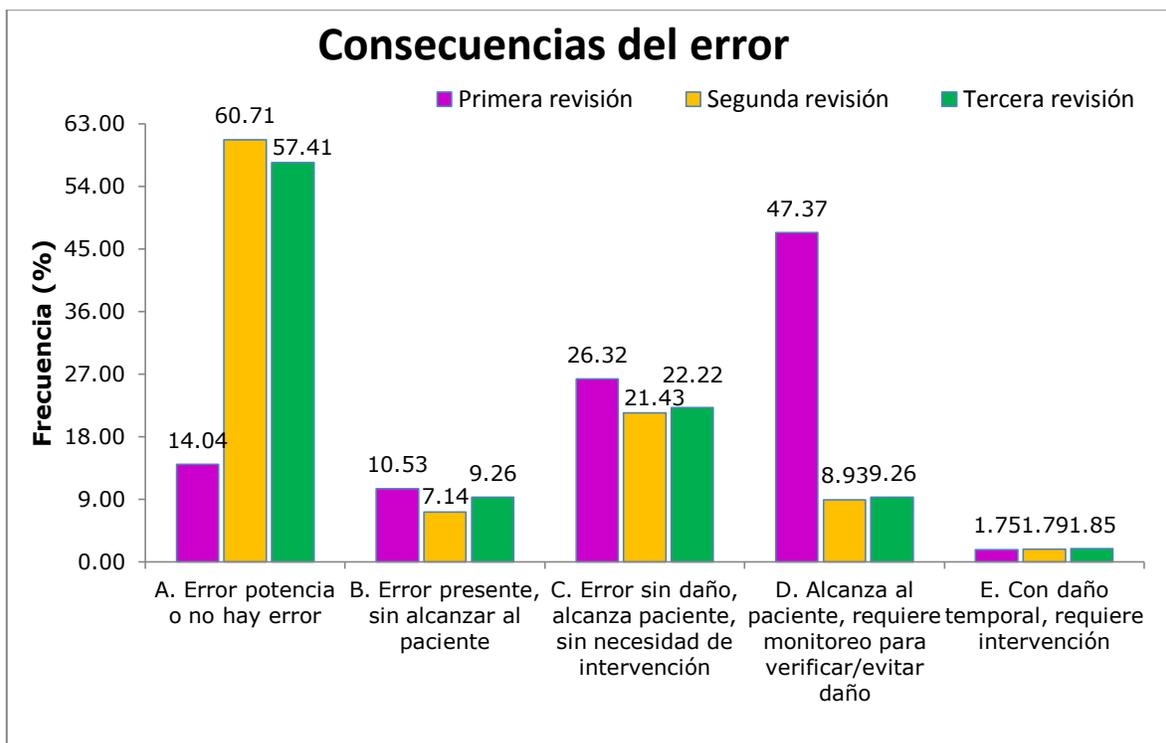


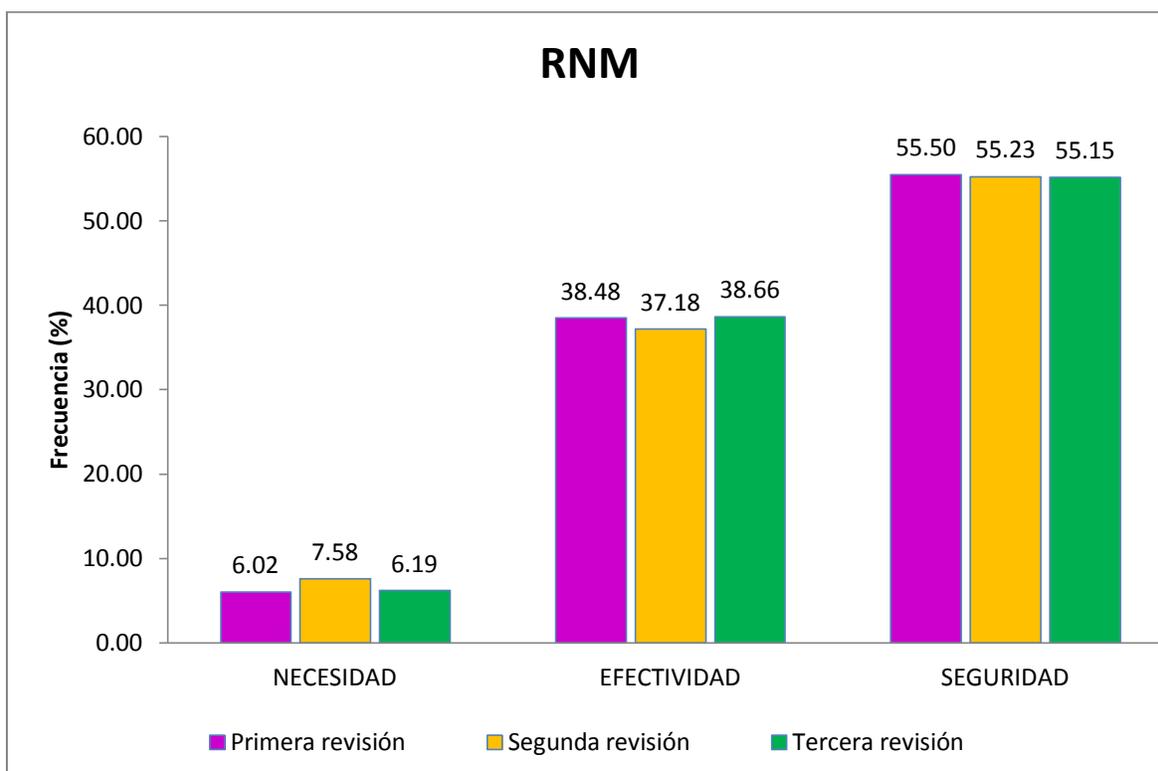
Tabla 9. Causas EM identificadas durante las tres revisiones.

Causa	Primera revisión.		Segunda revisión.		Tercera revisión.	
	n	%	n	%	n	%
Factores humanos:	154	58.11	103	58.19	77	58.33
- Desconocimiento	45		33		23	
- Carga de trabajo	54		35		28	
- Distracción	55		35		26	
Comunicación:	110	41.51	74	41.81	55	41.67
- Verbal	38		22		16	
- Escrita	36		30		24	
- Mala interpretación	36		22		15	
Confusión en el nombre.	1	0.3	0	0	0	0
TOTAL	265	100	177	100	132	100

6.1.3. Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

Con respecto a los Resultados Negativos asociados a la Medicación, en la primera revisión se detectaron 382 RNM considerando las tres categorías, para la segunda revisión fueron 277 y en la tercera revisión fueron 194. Como se observa en la *Gráfica 5*, en las tres revisiones sobresalieron los RNM de seguridad con más de 50% de casos.

Gráfica 5. RNM identificados durante las tres revisiones.



En la *Tabla 10* se presentan los resultados en cuanto a la subclasificación de cada aspecto, en los RNM por necesidad en las tres revisiones se presentó con mayor frecuencia la duplicidad terapéutica con 56.52%, 47.62% y 66.67% de casos; mientras que por efectividad destacaron las interacciones farmacocinéticas con 34.69%, 33.01% y 32.00%, respectivamente; y finalmente en los RNM por seguridad, sobresalieron las interacciones farmacodinámicas con 26.46%, 32.68% y 24.30%, en las tres revisiones.

Tabla 10. Clasificación de los RNM identificados durante las tres revisiones.

	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	n	%	n	%
Necesidad						
- Duplicidad terapéutica.	13	56.52	10	47.62	8	66.67
- No indicado.	5	21.74	4	19.05	3	25.00
- Tratamiento de RAM prevenible.	2	8.70	3	14.29	0	0.00
- Tratamiento combinado.	2	8.70	2	9.52	1	8.33
- Indicación no tratada.	1	4.35	1	4.76	0	0.00
- Ingesta accidental o intencionada.	0	0.00	1	4.76	0	0.00
TOTAL	23	100	21	100	12	100
Efectividad						
- Interacción farmacocinética.	51	34.69	34	33.01	24	32.00
- Infradosis, intervalo de dosificación inadecuado.	36	24.49	30	29.13	18	24.00
- Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento.	24	16.33	14	13.59	12	16.00
- Distinta vía de administración o cambio de formulación del medicamento.	20	13.61	12	11.65	12	16.00
- Administración inadecuada.	10	6.80	4	3.88	2	2.67
- Duración inadecuada.	5	3.40	4	3.88	4	5.33
- Medicamento no efectivo para la situación.	1	0.68	3	2.91	0	0.00
- Incumplimiento.	0	0.00	1	0.97	2	2.67
- Resistencia terapéutica.	0	0.00	1	0.97	1	1.33
TOTAL	147	100	103	100	75	100
Seguridad						
- Interacción farmacodinámica.	56	26.46	50	32.68	26	24.30
- Interacción farmacocinética.	51	24.06	34	22.22	23	21.50
- Vía de administración o formulación incorrecta.	27	12.74	16	10.46	14	13.08
- RAM no dependiente de dosis.	24	11.32	14	9.15	12	11.21
- Sobredosificación.	21	9.91	11	7.19	7	6.54
- Contraindicación.	15	7.08	16	10.46	11	10.28
- Administración inadecuada.	12	5.66	5	3.27	5	4.67
- Duración larga.	6	2.83	7	4.58	9	8.41
TOTAL	212	100	153	100	107	100

Tabla 11. Frecuencia de los RNM por sexo identificados durante las tres revisiones.

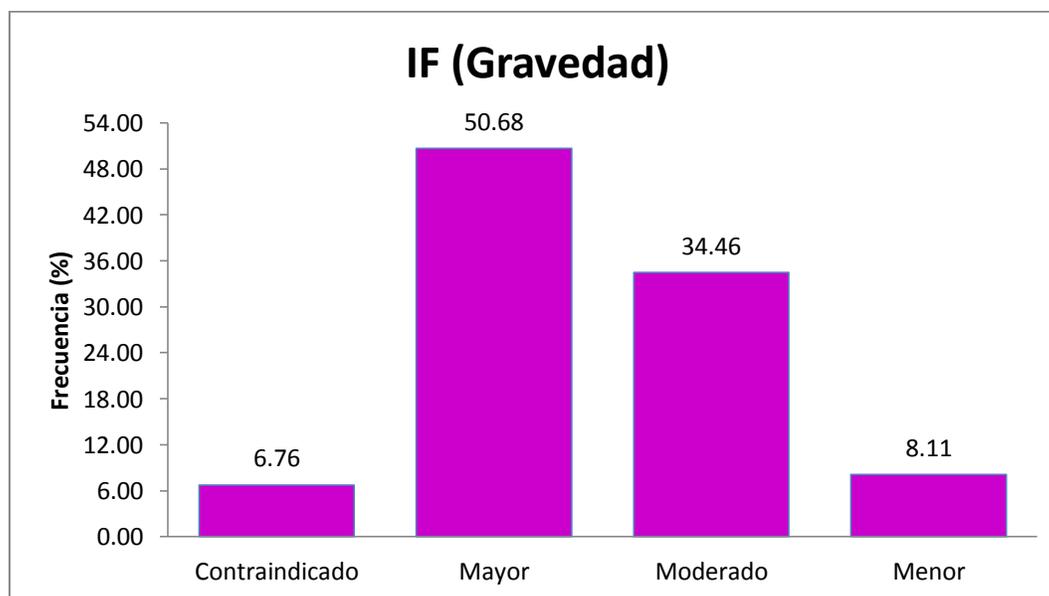
Frecuencia	Primera revisión				Segunda revisión				Tercera revisión			
	Niña	Niño	Frecuencia n	%	Niña	Niño	Frecuencia n	%	Niña	Niño	Frecuencia n	%
Necesidad												
0	13	26	39	68.42	15	26	41	73.21	16	30	46	85.19
1	4	9	13	22.81	4	6	10	17.86	2	3	5	9.26
2	4	1	5	8.77	2	2	4	7.14	2	0	2	3.70
3	0	0	0	0.00	0	1	1	1.79	1	0	1	1.85
TOTAL	21	36	57	100	21	35	56	100	21	33	54	100
Efectividad												
0	0	2	2	3.51	5	14	19	33.93	8	17	25	46.30
1	2	6	8	14.04	1	3	4	7.14	2	4	6	11.11
2	7	9	16	28.07	2	5	7	12.50	3	5	8	14.81
3	6	13	19	33.33	8	11	19	33.93	4	3	7	12.96
4	6	4	10	17.54	5	2	7	12.50	4	4	8	14.81
5	0	2	2	3.51	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
TOTAL	21	36	57	100	21	35	56	100	21	33	54	100
Seguridad												
0 - 2	4	10	14	24.56	7	18	25	44.64	11	24	35	64.81
3 a 5	11	22	33	57.89	10	15	25	44.64	5	7	12	22.22
6 a 8	5	4	9	15.79	3	2	5	8.93	4	2	6	11.11
≥ 9	1	0	1	1.75	1	0	1	1.79	1	0	1	1.85
TOTAL	21	36	57	100	21	35	56	100	21	33	54	100

En la *Tabla 11* se muestran los resultados sobre cómo se presentaron los RNM de acuerdo con el sexo, los resultados relacionados con la necesidad no fueron tan frecuentes en las tres revisiones, ya que 68.42%, 73.21% y 85.19% del total de los casos, respectivamente, no tuvieron este tipo de resultados. Para los de efectividad, en la primera revisión los niños tuvieron alrededor de 3 RNM mientras que las niñas fueron de 2; en la segunda revisión, los niños no presentaron RNM y las niñas tuvieron cerca de 3; y finalmente en la tercera revisión, tanto niños como niñas no tuvieron RNM. Por otro lado, los de seguridad, en la primera y tercera revisión la frecuencia fue de 0 a 2 RNM en ambos sexos, en tanto que en la segunda fue de 0 a 5.

6.1.4. Interacciones farmacológicas (IF)

Durante el estudio, se detectaron 148 interacciones diferentes. Si se clasifican en cuanto a gravedad, en la *Gráfica 6* destaca que casi la mitad de las IF (50.68% de los casos) fueron mayores, pero sobresale que hubo 6.76% casos de los cuales la interacción de fármacos está contraindicada.

Gráfica 6. IF clasificadas por gravedad identificadas durante el proyecto.



En la *Tabla 12* se presentan los resultados sobre la clasificación de interacciones Farmacodinámicas (IFD) e Interacciones Farmacocinéticas (IFC): en el primer aspecto se presentaron 62 casos, de los cuales 54 fueron sinergistas y 7 casos fueron antagonistas. Conforme a las interacciones Farmacocinéticas (IFC), se detectaron 86 casos, de los cuales 48 intervienen en la biotransformación de uno de los fármacos que se presentan en la interacción y 33 casos afectan la absorción de uno de los fármacos.

Tabla 12. Frecuencia de IF de acuerdo a la clasificación de interacción farmacodinámica y farmacocinética.

Interacción Farmacológica	Frecuencia
Interacción Farmacodinámica	62
- Sinergista.	54
- Antagonista.	7
- Sinergista / antagonista.	1
Interacción Farmacocinética	86
- Absorción.	33
- Distribución.	0
- Biotransformación.	48
- Eliminación.	5

En la *Tabla 13* se encuentran los resultados sobre las frecuencias de las IF por sexo, en donde se puede ver que en las tres revisiones el 73.68%, 78.57% y 81.13%, respectivamente del total de los casos fueron de 0 a 4 IF por paciente. Sobre las IFD, se presentaron de 0 a 3 en ambos sexos con una concurrencia de 92.98%, 96.43% y 92.45% en cada revisión. Finalmente, para las IFC, predominó el intervalo de 0 a 3 interacciones con una presencia de 75.44%, 78.57% y 81.48% por periodo.

Tabla 13. Frecuencia de IF por sexo identificadas durante las tres revisiones.

Frecuencia	Primera revisión				Segunda revisión				Tercera revisión			
	Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia	
			n	%			n	%			n	%
Frecuencia de Interacciones Farmacológicas (IF)												
0 a 4	15	27	42	73.68	14	30	44	78.57	15	29	44	81.13
5 a 9	4	5	9	15.79	6	3	9	16.07	4	1	5	9.26
10 a 14	2	2	4	7.02	0	1	1	1.79	0	3	3	5.56
15 a 19	0	0	0	0.00	0	1	1	1.79	0	0	0	0.00
≥ 20	0	2	2	3.51	1	0	1	1.79	2	0	2	3.70
TOTAL	21	36	57	100	21	35	56	100	21	32	54	100
Frecuencia de Interacciones Farmacodinámicas (IFD)												
0 a 3	19	34	53	92.98	20	34	54	96.43	18	32	50	92.45
4 a 7	2	1	3	5.26	0	1	1	1.79	1	1	2	3.70
8 a 11	0	1	1	1.75	1	0	1	1.79	1	0	1	1.85
≥ 12	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	1	0	1	1.85
TOTAL	21	36	57	100	21	35	56	100	21	33	54	100
Frecuencia de Interacciones Farmacocinéticas (IFC)												
0 a 3	15	28	43	75.44	14	30	44	78.57	15	29	44	81.48
4 a 7	4	4	8	14.04	5	3	8	14.29	5	2	7	12.96
8 a 11	2	2	4	7.02	1	1	2	3.57	0	2	2	3.70
≥ 12	0	2	2	3.51	1	1	2	3.57	1	0	1	1.85
TOTAL	21	36	57	100	21	35	56	100	21	33	54	100

6.1.5. Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM)

Durante la revisión de expedientes, se detectaron 46 sospechas de RAM en la primera revisión, en la segunda 31 y en la tercera 29 casos, como se indican en la *Tabla 14*.

En la *Tabla 14* se señalan los resultados respecto a la clasificación de la causalidad de las SRAM presentes, en las tres revisiones predominaron las posibles con 58.70%, 61.29% y 82.76% de frecuencia, por otro lado, las que no tuvieron casos fueron las dudosas y le siguieron las de tipo definidas con menor frecuencia: 8.70%, 3.23% y 3.45%, respectivamente.

Sobre la incidencia de las SRAM por sexo, en la *Tabla 15* se indica que en las tres revisiones la frecuencia fue de 0 a 2 SRAM por paciente con porcentajes de 89.47%, 91.98% y 94.55% respectivamente. Sin embargo, hubo 3 casos en la segunda y tercera etapa con más de 6 SRAM.

De acuerdo con la *Tabla 16*, en la clasificación por gravedad, en las tres revisiones predominaron las no graves, con 76.09%, 67.74% y 62.07% de los casos, respectivamente.

Tabla 14. Frecuencia de SRAM por causalidad identificadas durante las tres revisiones.

Tipo de SRAM	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	n	%	n	%
Definida	4	8.70	1	3.23	1	3.45
Probable	15	32.61	11	35.48	4	13.79
Posible	27	58.70	19	61.29	24	82.76
Dudosa	0	0.00	0	0.00	0	0.00
TOTAL	46	100	31	100	29	100

Tabla 15. Frecuencia de SRAM por sexo identificadas durante las tres revisiones.

Frecuencia de SRAM	Primera revisión				Segunda revisión				Tercera revisión			
	Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia		Niña	Niño	Frecuencia	
			n	%			n	%			n	%
0 a 2	19	32	51	89.47	20	32	52	92.86	19	32	51	94.44
3 a 5	2	4	6	10.53	0	3	3	5.36	1	0	1	1.85
6 a 8	0	0	0	0.00	1	0	1	1.79	1	1	2	3.70
TOTAL	21	36	57	100	21	35	56	100	21	33	54	100

Tabla 16. Frecuencia de SRAM por gravedad identificadas durante las tres revisiones.

Tipo de SRAM	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	n	%	n	%
No grave	35	76.09	21	67.74	18	62.07
Grave	11	23.91	10	32.26	11	37.93
TOTAL	46	100	31	100	29	100

En la *Tabla 17* se muestran los resultados con relación a la clasificación de la SRAM por severidad, en las primeras dos revisiones predominaron las moderadas con 56.52% y 70.97% de frecuencia, respectivamente, sin embargo, en la tercera revisión destacaron las de tipo leve con el 51.72% de casos. En los tres periodos las SRAM severas fueron las que tuvieron menos casos con 6.52%, 12.90% y 6.90%.

Tabla 17. Frecuencia de SRAM por severidad identificadas durante las tres revisiones.

Tipo de SRAM	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	n	%	n	%
Leve	17	36.96	5	16.13	15	51.72
Moderada	26	56.52	22	70.97	12	41.38
Severa	3	6.52	4	12.90	2	6.90
TOTAL	46	100	31	100	29	100

En la *Tabla 18* se da la frecuencia de la SRAM por órgano o sistema afectado y los resultados indican que en la primera, segunda y tercera revisión destacó el gastrointestinal con 54.35%, 29.03%, 17.24% de los casos, respectivamente. La siguiente SRAM que tuvo más frecuencia fue: para la primer y tercer etapa, el sistema inmune, y en la segunda el dermatológico.

Tabla 18. Frecuencia de SRAM por órgano o sistema afectados identificadas durante las tres revisiones.

Órgano o sistema afectado	Primera revisión		Segunda revisión		Tercera revisión	
	n	%	n	%	n	%
<i>Gastrointestinal</i>	25	54.35	9	29.03	5	17.24
Inmunológico	6	13.04	4	12.90	4	13.79
Hepático	4	8.70	2	6.45	1	3.45
Metabólico / endócrino	2	4.35	2	6.45	2	6.90
Renal	2	4.35	2	6.45	0	0.00
Neurológico	2	4.35	0	0.00	1	3.45
Oftálmico	2	4.35	1	3.23	1	3.45
Respiratorio	1	2.17	0	0.00	3	10.34
Psicológico / psiquiátrico	1	2.17	0	0.00	1	3.45
Dermatológico	1	2.17	2	6.45	3	10.34
Músculo-esquelético	0	0.00	7	22.58	3	10.34
Hematológico	0	0.00	2	6.45	3	10.34
Cardiovascular	0	0.00	0	0.00	2	6.90
<i>TOTAL</i>	46	100	31	100	29	100

DISCUSIÓN



DISCUSIÓN

Durante el estudio se incluyeron 57 pacientes, en su mayoría fueron niños, este dato concuerda con la Sinave-TB, en donde hay más casos de sexo masculino con TB.

Por ser un hospital de Tercer Nivel, el INP recibe pacientes tanto de la Ciudad de México como del Interior de la República. De acuerdo a los pacientes evaluados: 32 pacientes provenían de la zona Metropolitana del Valle de México (17 pacientes son de la Ciudad de México y 15 del Estado de México), mientras que el resto (25 pacientes) fueron de diferentes estados de la República Mexicana; esto puede deberse por la cercanía, por otro lado, es posible que haya más casos y sean tratados en hospitales estatales debido a que no es tan grave el padecimiento o el diagnóstico es oportuno y cuentan con el tratamiento adecuado. ⁽⁵⁾

En cuanto al tratamiento, como se observa en la *Tabla 3*, 42 pacientes de los 57 incluidos tenían otro padecimiento, entre ellos, inmunodeficiencia y por esta razón les dieron dos fármacos anti-Tuberculosis (isoniazida y rifampicina) como profilaxis.

De la *Tabla 4*, se puede deducir que, con el transcurso en el tiempo de tratamiento, los pacientes fueron pasando a las diferentes fases, es decir, los pacientes en fase intensiva se movieron a mantenimiento y posteriormente a la fase de observación. Por tal motivo, en la tercera revisión, la mayoría de los pacientes estaban en fase de observación.

Las tuberculosis ganglionar y ósea fueron los tipos más frecuentes en la cohorte, éstas también son conocidas como "tuberculosis extrapulmonar", la cual se ha

reportado como la más frecuente en pacientes pediátricos, por lo tanto, la población concuerda con los reportes de incidencia.⁽⁸⁾

7.1. Seguimiento Farmacoterapéutico

De acuerdo con la *Gráfica 3*, en las tres revisiones el PRM que predominó fue la duplicidad, esto puede deberse que una de las subcategorías de este aspecto es que se prescriben fármacos del mismo grupo terapéutico para lograr el efecto adecuado, lo cual es entendible en el caso de prescribir al menos dos anti-tuberculosis (isoniazida y rifampicina). Sin embargo, se encontraron casos en los que se prescribió doble o triple antibiótico o gastroprotector, causado por un inadecuado control de éstos. Otro PRM que se identificó fue que la dosis, pauta y/o duración no fueron las adecuadas, esto debido a que las dosis no se ajustaban a las características del paciente, ocasionando sobredosis o infradosis; otro PRM detectado fue la falta de indicaciones adecuadas con respecto a la dosis o la duración del tratamiento, la consecuencia de no establecer un periodo finito es que el paciente recibe una terapia prolongada.

La contraindicación fue evidenciada en la *Gráfica 3*, ésta fue detectada por la presencia de alguna SRAM, por otro padecimiento como es el caso de los pacientes con hepatomegalia y el uso de anti-tuberculosis que ocasionan daño hepático, y por la edad del paciente, ya que se prescribieron medicamentos cuya seguridad no es la adecuada para éste.

Finalmente, las IF también sobresalieron como PRM, la principal fue la administración concomitante de rifampicina y pirazinamida, que es una interacción sinergista que puede aumentar el daño hepático. Esta interacción es del conocimiento de los médicos, sin embargo forma parte del esquema de tratamiento de la Tuberculosis, por lo que es recomendable que se lleven a cabo

pruebas de función hepática, así como un ajuste en la dosis para evitar el deterioro de este órgano. ⁽²⁶⁾

Por otro lado, conforme a la *Tabla 6*, se observa cómo la frecuencia de PRM va disminuyendo conforme se avanza en las revisiones, esto puede ser atribuible a que los pacientes fueron cambiando de fase hasta encontrarse en "observación" y, por lo tanto, no se les administra algún medicamento.

El EM que destacó en las tres revisiones fue el de monitoreo, en éste se encuentran las interacciones, tanto fármaco-fármaco como fármaco-alimento. En el primer aspecto predomina la interacción con tres de los cuatro fármacos anti-TB de primera línea: isoniazida-rifampicina y rifampicina-pirazinamida; éstas son interacciones inevitables por las características del tratamiento, sin embargo, se requiere del monitoreo para evitar toxicidad. Como interacciones fármaco-alimento están: la administración debe ser en ayunas para promover la absorción y la isoniazida interactúa con pescados como el atún, este tipo de indicaciones no son comentadas a los pacientes por lo que, es posible que la efectividad del tratamiento se vea afectada.

El siguiente EM que se presentó fue el de medicamento erróneo, que incluye: el fármaco no es adecuado para el diagnóstico, la presencia de interacción contraindicada de dos o más fármacos, el fármaco utilizado no es lo suficientemente seguro por la edad o padecimiento, además está la duplicidad terapéutica como la administración simultánea de 2 gastroprotectores, y en pocos casos la presencia de fármacos para los cuales no había alguna razón de prescribirlos.

El tercer lugar de los EM con más frecuencia fue el de dosis incorrecta que se presentó porque no consideraron las características del paciente y, por lo tanto, hubo infradosis o sobredosis.

Sobre las consecuencias del EM que se identificaron, en la primera revisión fue de tipo D, que es que alcanza al paciente y se requiere monitoreo, que puede ser la presencia de interacciones o medicamento no adecuado por presentar daño hepático y el resultado es la necesidad de monitoreo para estar verificando que no aumente el riesgo de hepatotoxicidad. En la segunda y tercera revisión, la consecuencia fue de tipo A, que es error en potencia o no hay error, que va de acuerdo con que los pacientes van cambiando de fase hasta no requerir medicamentos y, por consiguiente, ya no presentan algún problema.

Respecto a las causas de los errores que se presentaron, los que predominaron fueron los factores humanos, ya sea por desconocimiento o la carga de trabajo, es decir, posiblemente el personal de salud no tenía conocimiento sobre las interacciones que se presentan con los tratamientos administrados. Sólo se presentó un caso de confusión en el nombre, este error puede tener consecuencias muy graves, sin embargo, no alcanzó al paciente y sólo quedó como un error en potencia.

Los RNM que se determinaron en primer lugar fueron los relacionados con la seguridad, en donde están: las Interacciones Farmacodinámicas (IFD), las Interacciones Farmacocinéticas (IFC) y la vía de administración inadecuada para el paciente. Cabe señalar que las IFD presentan mayor cantidad de casos porque en la misma clasificación (seguridad) se repite ya que se encuentran en ambos grupos.

La siguiente categoría que tuvo más casos fue el de efectividad, que incluye: las IFC como la interacción de isoniazida y rifampicina, después está la infradosis que es un error donde no se considera el peso del paciente y la presencia de SRAM que se manifestaron como fiebre, epigastralgia y hepatotoxicidad, por decir algunas.

Al final se encuentran los RNM relacionados con la necesidad y la característica que tuvo más frecuencia fue la duplicidad terapéutica que, como se ha comentado, se encontraron casos con pacientes con más de un antibiótico o gastroprotector.

De acuerdo con la *Gráfica 7*, se presentaron con mayor frecuencia las IF mayores, es decir, que requieren monitoreo ya que pueden causar la muerte, entre estas interacciones están: isoniazida-rifampicina y rifampicina-pirazinamida, que ambas IF son capaces de causar hepatotoxicidad, itraconazol - rifampicina que ocasiona la disminución de la efectividad del itraconazol, y claritromicina - itraconazol que provoca el aumento de las concentraciones de uno o los dos fármacos y por lo tanto toxicidad.

Interacciones clasificadas como moderadas fueron: claritromicina - rifampicina que disminuye las concentraciones plasmáticas de claritromicina, rifampicina - prednisona que merma la efectividad del último, y etambutol - melox que reduce las concentraciones séricas del antifímico. Con gravedad menor son: isoniazida - melox, isoniazida - prednisolona, isoniazida - prednisona, que disminuyen la efectividad del antituberculoso.

Fue relevante encontrar IF contraindicadas, es decir, que no es adecuada su administración paralela, por ejemplo, se encontró: rifampicina - voriconazol ya que disminuye la exposición del último, y claritromicina - fluconazol que incrementa las concentraciones del antibiótico y el riesgo de presentar cardiotoxicidad.

Sobre la clasificación de interacciones Farmacodinámicas (IFD), se presentaron 62 casos, de los cuales 54 fueron sinergistas, es decir, aumentan el efecto que es posible que puedan causar alguna toxicidad, por ejemplo, la administración de claritromicina - trimetoprima/sulfametoxazol y pirazinamida - rifampicina; y 7 casos fueron antagonistas, que provocan una disminución en el efecto de alguno de los fármacos implicados, tal es el caso de isoniazida - ketoconazol y micofenolato - rifampicina. Conforme a las interacciones Farmacocinéticas (IFC), se detectaron 86 casos, de los cuales 48 intervienen en la biotransformación de uno de los fármacos que se presentan en la interacción, como: isoniazida - rifampicina, itraconazol - rifampicina e isoniazida - prednisona, le siguen las relacionadas con la absorción: melox - etambutol y melox - isoniazida.

De acuerdo a la *Tabla 13*, la mayoría de los pacientes en las tres revisiones, presentaron entre cero y cuatro IF; no obstante, el número de casos que tuvieron este rango de IF aumentó en la última fase debido a que los pacientes terminaron con su tratamiento y, por lo tanto, no hay interacciones. Lo que llama la atención es que hay pacientes con más de 10 interacciones por causa de que al haber enfermedades concomitantes y por consiguiente tener otros fármacos, la probabilidad de que se manifiesten éstas incrementa; no obstante, el personal de salud debe tener precaución, ya que se pueden extender los días de hospitalización, adición de fármacos y de tal modo el aumento de IF, lo que hace un ciclo. Por esta razón se deberían emplear estrategias para evitar o disminuir el número de interacciones.

Al momento de clasificar las SRAM por causalidad, en las tres revisiones predominaron las de tipo posible, que no coincide con lo descrito en un artículo donde se evaluaron las RAM de anti-tuberculosos en pacientes adultos en un hospital de Irán, en donde de un total de 81 reacciones, 48.2% fueron probables; la diferencia pudo deberse a que al momento de valorar cada aspecto del

Algoritmo de Naranjo, hubo casos en los que se desconocía el dato lo que provocó que la puntuación bajara. ⁽²⁷⁾

En cuanto a la clasificación de órganos y sistemas, en las tres revisiones sobresalieron las SRAM que afectaron el sistema gastrointestinal en las que se incluyen náuseas, vómito y epigastralgia, en la segunda SRAM más frecuente en la primera y última etapa fue la fiebre que representa el sistema inmune, y en la fase central fue el dermatológico con presencia de dermatitis. En ninguna revisión del proyecto destacó se el sistema hepático, aunque sí hubo casos no fueron con tanta frecuencia comparada con otros artículos, en donde a pesar de que un estudio es en pacientes adultos y el otro en pediátricos, en ambos se presentó la hepatotoxicidad como principal causa de reacción adversa. ^(24,28)

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

En el presente trabajo se logró identificar y cuantificar los PRM (EM) y RNM (IF y SRAM) que presentaron los pacientes pediátricos con tratamiento anti-Tuberculosis, mediante tres revisiones de los expedientes clínicos electrónicos.

La duplicidad de medicamentos se encontró como el PRM más frecuente en las primeras dos revisiones, esto debido a que las condiciones del tratamiento incluyen al menos dos antifímicos (isoniazida y rifampicina). Para la última etapa, la falta de consideración del peso del paciente destacó como el principal PRM.

Dentro de los EM, el error de monitoreo, el cual incluye a las interacciones fármaco-fármaco, predominó en las tres revisiones con casi un tercio del total de los casos. La consecuencia de éstos fue, en la primera revisión la necesidad de dar seguimiento para evitar daño, mientras que, en las otras dos fases, fue la ausencia de error o error en potencia. La causa principal de que ocurran los EM se debe casi en un 60% a factores humanos.

En los Resultados Negativos de la Medicación, el rubro de "seguridad" sobresalió con la mayor cantidad de casos, en el cual predominaron las interacciones farmacodinámicas, representadas por la combinación rifampicina-pirazinamida.

Con la ayuda de bases de datos, se logró identificar 148 IF diferentes durante las tres revisiones. Al categorizar a las IF por gravedad, predominaron las mayores, las interacciones sinergistas fueron las más comunes en las interacciones farmacodinámicas, y, por otro lado, en las interacciones farmacocinéticas las que tuvieron más casos fueron las que afectan la biotransformación de uno de los fármacos involucrados.

Las SRAM detectadas en las tres revisiones disminuyeron en cantidad conforme se avanzó en las revisiones: 46 en la primera etapa, 31 en la segunda y 29 en la tercera.

El Algoritmo de Naranjo permitió clasificar a más de la mitad de las SRAM como "posibles". Más del 60% de las SRAM fueron catalogadas como "No graves", por severidad, la mayoría de las SRAM de las primeras dos etapas fueron clasificadas como "moderadas" mientras que en la última etapa predominaron las "leves". El órgano o sistema más afectado fue el sistema gastrointestinal.

Con los resultados obtenidos se concluye que se requiere de más personal capacitado para identificar y prevenir PRM y RNM, así como crear un vínculo entre el personal de salud involucrado, el paciente y los familiares para tener un buen apego al tratamiento. Como el proyecto se basó con pacientes pediátricos, se demostró que es necesario prestar atención en las características antropométricas así como en los antecedentes patológicos para que la prescripción sea adecuada, principalmente en las dosis; ya que puede provocar una falta de eficacia para el caso de la infradosis, u ocasionar niveles tóxicos por sobredosis.

Desde el punto de vista económico, estos datos conseguidos pueden ser de gran impacto en el INP, ya que, al disminuir, prevenir o evitar los PRM, ayudaría a reducir costos derivados de la estancia hospitalaria, el aumento de medicamentos y el monitoreo del paciente para disminuir el daño ocasionado.

A partir de este trabajo surge la necesidad de instaurar una línea de investigación, dedicada a identificar los EM, búsqueda de SRAM e identificación de IF en otros padecimientos aplicando el SFT con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente, ya que ni en el INP como ni en México se cuenta con mucha información sobre el empleo de la Atención Farmacéutica.

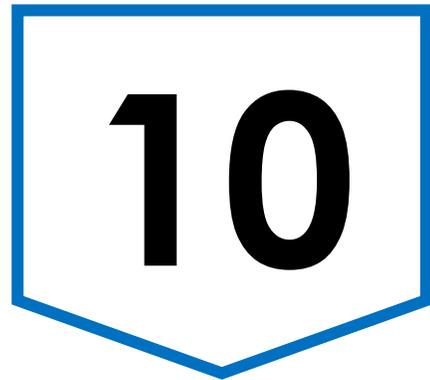
ÉTICA



ÉTICA

El estudio se sometió a la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética del INP. Los datos recolectados en la investigación serán estrictamente de carácter científico e informativo, confidencial, manteniendo en todo momento el anonimato de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados, no se llevará a cabo ningún tipo de intervención para el paciente, por lo cual es un estudio de bajo riesgo. Para todos los participantes se deberá contar con consentimiento informado el cual deberá estar firmado por el padre y madre o los tutores y en los casos que el paciente sea mayor de 12 años tendrá que firmar el asentimiento informado.

ANEXOS



			INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Subdirección de Medicina Experimental Laboratorio de Farmacología INFORMACIÓN GENERAL PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO		
Nombre completo:		Número de expediente:		Hoja 1 de 3	
Sexo:	Peso [kg]:	Talla [cm]:	Fecha de nacimiento:		
Nivel socioeconómico:	Lugar de procedencia:	Área:			
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES					
Madre:			Padre:		
Hermanos:					
Abuela materna:			Abuelo materno:		
Abuela paterna:			Abuelo paterno:		
Otros:					
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS					
Padecimiento actual:					
Signos: T [°C]:		Síntomas:		Alergias reportadas:	

Anexo 1. Perfil farmacoterapéutico. (Continuación)

ESTUDIOS DE LABORATORIO/ESTUDIOS DE GABINETE														
Fecha					Fecha					Fecha				
AST					Neutrófilos					Glucosa				
ALT					Leucocitos					Colesterol				
GGT					Plaquetas					Creatinina				
Fosfatasa alcalina					Eosinófilos									
<p>OTROS:</p> <p>MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS:</p> <p>FASE DE TRATAMIENTO: Fase intensiva () Fase de mantenimiento () En observación () Profilaxis ()</p> <p>FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: Fase intensiva: inicio: _____ fin: _____ Tratamiento:</p> <p>Fase de mantenimiento: inicio: _____ fin: _____ Tratamiento:</p> <p>COMENTARIOS ADICIONALES:</p> 														
Número de expediente:												Hoja 2 de 3		

Anexo 1. Perfil farmacoterapéutico. (Continuación)

MEDICAMENTOS							
Medicamento	Padecimiento	Recetado/ automedicado	Inicio	Duración	Dosis/ vía/ frecuencia	Adherencia B/R/M	
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							
9.							
10.							
11.							
12.							
13.							
14.							
15.							
Número de expediente:							Hoja 3 de 3

Anexo 2. Lista de verificación para Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM).

 LISTA DE VERIFICACIÓN PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS				
Nombre del paciente:			Número de expediente:	
	SÍ	NO	¿CUÁL?	NO APLICA / SE DESCONOCE
1. Administración Errónea del medicamento:				
a) ¿Hay una vía inadecuada de administración?				
b) ¿Se administró a tiempo?				
c) ¿El medicamento es adecuado?				
2. Toma en cuenta características personales:				
a) ¿Se consideró el peso?				
b) ¿Se consideró la talla?				
c) ¿Se consideró el sexo?				
d) ¿Se consideró el estado de nutrición?				
e) ¿Se consideraron los antecedentes heredofamiliares?				
3. Conservación adecuada del medicamento				
a) ¿El medicamento es fotosensible?				
b) ¿El medicamento tiene propiedades oxidantes?				
c) ¿Tuvo un adecuado almacenamiento?				
d) ¿Hubo control de temperatura y humedad?				
4. Contraindicación				
a) ¿Está contraindicado por la presencia de algún otro padecimiento?				
b) ¿Está contraindicado por la edad del paciente?				
c) ¿Está contraindicado por la presencia de alguna sRAM?				
5. Dosis, pauta y/o duración no adecuada				
a) ¿La dosis, pauta y/o duración no fue adecuada debido al incumplimiento del personal?				
b) ¿La dosis, pauta y/o duración no fue adecuada por una incorrecta adherencia al tratamiento?				
6. Duplicidad				
a) ¿Hay duplicidad por un inadecuado control del medicamento?				
b) ¿Hay duplicidad por la presencia de automedicación?				
c) ¿Hay duplicidad para lograr el efecto terapéutico adecuado?				
7. Errores en la dispensación del medicamento:				
a) ¿Hay medicamento incorrecto en la dispensación?				
b) En la dispensación, ¿hay indicaciones inadecuadas por parte del personal?				

Anexo 2. Lista de verificación para Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM). (Continuación)

	SÍ	NO	¿CUÁL?	NO APLICA / SE DESCONOCE
8. Errores en la prescripción:				
a) En la prescripción, ¿la letra es ilegible?				
b) En la prescripción, ¿hay unidades incorrectas?				
9. Incumplimiento:				
a) ¿Hay olvido del paciente o del personal médico?				
10. Interacciones:				
a) ¿El medicamento es sinergista o antagonista de otro?				
b) ¿Hay presencia de RAM?				

Anexo 3. Lista de verificación para Errores de Medicación (EM).

 LISTA DE VERIFICACIÓN ERRORES DE MEDICACIÓN				
Nombre del paciente:		Número de expediente:		
I. TIPO DE ERROR		Sí	No	No aplica / Se desconoce
1. Medicamento Erróneo				
1.1 Selección Inapropiada				
1.1.1 Para el diagnóstico				
1.1.2 Por alergia previa				
1.1.3 Por contraindicación				
1.1.4 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				
Intervalo de dosificación inadecuado				
6. Forma farmacéutica				
Fármaco correcto en presentación inadecuada				
7. Técnica de administración				
Administración de manera incorrecta y poco segura				
8. Vía de administración				
Fármaco correcto, vía de administración inadecuada				
9. Velocidad errónea				
9.1 Rápida				
9.2 Lenta				
10. Duración incorrecta				
10.1 Mayor: periodo más prolongado al recomendado				
10.2 Menor: periodo más reducido				
11. Tiempo de administración				
Fuera del intervalo de tiempo predefinido en el horario				
12. Paciente erróneo				
Fármaco administrado a paciente diferente al cual fue prescrito				

Anexo 3. Lista de verificación para Errores de Medicación (EM). (Continuación)

	Sí	No	No aplica / Se desconoce
13. 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			
14. Fármaco deteriorado			
Medicamento en condiciones no óptimas para su uso			
15. Otros			
Especifique en "Descripción" en el Anverso			
16. Transcripción errónea			
Fármaco correcto, transcripción incorrecta de dosis, vía de administración, presentación, etc.			
<i>II. CONSECUENCIA DEL ERROR</i>			
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. Requiere intervención para preservar la vida			
I. Muerte			
<i>III. CAUSAS DEL ERROR</i>			
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			
5. Otra			
Especifique en "Descripción" en el Anverso			
6. No evaluable			

Anexo 4. Lista de verificación para Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).

 LISTA DE VERIFICACIÓN RESULTADOS NEGATIVOS A LOS MEDICAMENTOS			
Nombre del paciente:	Número de expediente:		
	SI	NO	NO APLICA/ SE DESCONOCE
1. NECESIDAD			
<i>a) Problema de Salud no tratado.</i>			
• Indicación no tratada.			
• Continuación de tratamiento.			
• Tratamiento combinado.			
• Tratamiento profiláctico o premedicación.			
<i>b) Efecto de medicamento innecesario.</i>			
• No indicado.			
• Ingesta accidental o intencionada.			
• Adicción.			
• Alternativa no farmacológica.			
• Duplicidad terapéutica.			
• Tratamiento de RAM prevenible.			
2. EFECTIVIDAD			
<i>a) Inefectividad no cuantitativa.</i>			
• Medicamento no efectivo para la situación.			
• RAM.			
• Resistencia antibiótica.			
• Resistencia terapéutica.			
<i>b) Inefectividad cuantitativa.</i>			
• Infradosis, intervalo de dosificación inadecuado.			
• Duración inadecuada.			
• Distinta vía de administración o cambio de formulación del medicamento.			
• Incumplimiento.			
• Administración inadecuada.			
• Conservación inadecuada.			
• Interacción Farmacocinética (con fármacos o alimentos).			
3. SEGURIDAD			
<i>a) Inseguridad no cuantitativa.</i>			
• Administración inadecuada.			
• Alergia.			
• Contraindicación.			
• Reacción idiosincrásica.			
• RAM no dependiente de la dosis.			
• Interacción Farmacodinámica indirecta (independiente del mecanismo de acción de los fármacos).			

Anexo 4. Lista de verificación para Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). (Continuación)

	sí	NO	NO APLICA/ SE DESCONOCE
3. SEGURIDAD			
b) Inseguridad cuantitativa.			
• Sobredosis.			
• Duración larga.			
• Vía de administración o formulación incorrecta.			
• RAM dosis dependiente.			
• Administración inadecuada.			
• Interacción Farmacocinética (con medicamentos o alimentos).			
• Interacción Farmacodinámica.			

Anexo 5. Algoritmo de Naranjo.

 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 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	3	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:															
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">La RAM es:</th> </tr> <tr> <th>Categoría</th> <th>Puntaje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Definida</td> <td>>9</td> </tr> <tr> <td>Probable</td> <td>5 - 8</td> </tr> <tr> <td>Posible</td> <td>1 - 4</td> </tr> <tr> <td>Dudosa</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>				La RAM es:		Categoría	Puntaje	Definida	>9	Probable	5 - 8	Posible	1 - 4	Dudosa	0
La RAM es:															
Categoría	Puntaje														
Definida	>9														
Probable	5 - 8														
Posible	1 - 4														
Dudosa	0														

Anexo 6. Lista de verificación para Sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos (SRAM).

 LISTA DE VERIFICACIÓN SOSPECHAS A REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS				
Nombre del paciente:		Número de expediente:		
Medicamento	sRAM identificada	Causalidad	Gravedad	Severidad
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				
16.				
17.				
18.				
19.				

Causalidad (empleando algoritmo de Naranjo) → S= segura, Pr= probable, Po= Posible, D= dudosa.
 Gravedad (de acuerdo a NOM-220-SSA1-2016) → NoG= no grave, G=grave.
 Severidad (de acuerdo a NOM-220-SSA1-2016) → L= leve, M= moderada, S= Severa.

Anexo 7. Lista de verificación para Interacciones Farmacológicas (IF).

 LISTA DE VERIFICACIÓN INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.										
Nombre del paciente:						Número de expediente:				
Interacción encontrada	IFD		IFC			Clasificación por Gravedad				
	S	A	A	D	B	E	C	Ma	Mo	Me
1.										
2.										
3.										
4.										
5.										
6.										
7.										
8.										
9.										
10.										
11.										
12.										
13.										
14.										
15.										
16.										
17.										
18.										
19.										

Interacción Farmacodinámica (IFD): Sinergista (S), Antagonista (A).

Interacción Farmacocinética (IFC): Absorción (A), Distribución (D), Biotransformación (B), Excreción (E).

Clasificación por gravedad: Contraindicado (C), Mayor (Ma), Moderada (Mo), Menor (Me).

REFERENCIAS

REFERENCIAS

(1) Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. Septiembre 2018. [Consultado 07 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

(2) Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para prevención y control de la tuberculosis [Internet]. Diario Oficial de la Federación. México, D. F. 13 de noviembre de 2013. Disponible en la red <http://www.economia-noms.gob.mx/normas/noms/2010/006ssa22013.pdf>

(3) Secretaría de Salud, Subsecretaría de prevención y promoción de la salud, Dirección General de Epidemiología. Panorama Epidemiológico y Estadístico de la mortalidad por causas sujetas a vigilancia epidemiológica en México, 2016 [Internet]. Octubre 2018 [Consultado 07 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-epidemiologica-publicaciones-de-mortalidad>

(4) Instituto Nacional de Estadística y Geografía [Internet]. México. [Consultado 07 Feb 2019] Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>

(5) Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información [Internet]. 2018 [Consultado 07 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia-boletin-epidemiologico>

- (6) Secretaría de Salud, Cenaprece. Cifras oficiales Tuberculosis [Internet]. Mayo 2017. [Consultado 07 Feb 2019]. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras_oficiales.html
- (7) Base de datos del departamento de epidemiología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, enero 2009 a diciembre 2014.
- (8) SSA. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en niños, niñas y adolescentes. Secretaría de Salud. Primera Edición. México, D. F.; 2011.
- (9) Panqueva Centanaro OP, Morales de León JE. Tuberculosis en niños. CCAP. 2008; 10(2) 63-69.
- (10) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud de Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
- (11) Micromedex® [Internet]. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [Consultado 07 mayo 2019]. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/>.
- (12) Southeastern National Tuberculosis Center. Tuberculosis Farmacorresistente: Una guía práctica para la atención médica del paciente. Edición en español. 2008.

(13) Castro Pastrana L, Salas G. Farmacovigilancia: la seguridad de los medicamentos en el siglo XXI. 1ª edición. México: Fundación Universidad de las Américas; 2015.

(14) Organización Panamericana de la Salud. "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". Washington, D. C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág.

(15) Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. Método Dáder: Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3ª edición. España: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131): Universidad de Granada; 2007.

(16) Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007; 48 (1): 5-17.

(17) Otero MJ, Martín R, Robles D, Codina C. Errores de medicación. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC et al, editores. *Farmacia Hospitalaria*. 3ª ed. Madrid: SCM, SL (Doyma); 2002.p. 713-47.

(18) Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia [Internet]. *Diario Oficial de la Federación*. México, D. F. 19 de julio de 2017. Disponible en la red http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017

(19) Barcia Hernández E, Negro Alvarez S. Fundamentos de las interacciones farmacocinéticas (I). *Anal. Real Acad. Farm* 2002. 68:126-72.

- (20) Girona Brumós L. Interacciones Farmacológicas: descripción y mecanismos actitud clínica ante las interacciones farmacológicas. En Girona Brumós L (coordinadora). Introducción a las Interacciones Farmacológicas. 1ª edición. España: SEFH; 2013. p. 12-65.
- (21) Zaforteza C, Nicolau JA. Interacciones farmacológicas. Universitat de les Illes Balears.
- (22) Frankel E. Drug Interactions: Basic Concepts. En: McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ (editores). Handbook of food – drug interactions. 1ª edición. EUA: CRC Press; 2003. P. 24-32.
- (23) Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jun 01;167(11):1472-7.
- (24) Li Y, Zhu Y, Zhong Q, Zhang X, Shu M, Wan C. Serious Adverse Reactions From Anti-tuberculosis Drugs Among 599 Children Hospitalized for Tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 2017 Aug;36(8):720-725.
- (25) Castilla Serna L. Manual Práctico de Estadística para las Ciencias de la Salud. 1ª edición. México: Trillas; 2011.
- (26) Swart A, Harris V. Drug interactions with Tuberculosis Therapy. CME. 2005 Feb;23(2):56-60.

(27) Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Pract.* 2006 Sep;4(3):134-138.

(28) Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Önen ZP, Erkekol FO, Baççioğlu A, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med.* 2006 Oct;100(10):1834-42.