



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

EDGAR DEL REY PINEDA



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Helgi Helene Jung Cook

VOCAL: Profesor: José Fausto Rivero Cruz

SECRETARIO: Profesor: Miriam del Carmen Carrasco Portugal

1er. SUPLENTE: Profesor: Ernestina Hernández García

2° SUPLENTE: Profesor: Kenneth Rubio Carrasco

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS “ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

ASESOR DEL TEMA: Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal

SUPERVISOR TÉCNICO: L. en F. Víctor Enrique Álvarez Cortés

SUSTENTANTE: Edgar del Rey Pineda

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Introducción	6
Objetivo General	7
Objetivos Específicos	7
Marco Teórico	8
Atención Farmacéutica y Farmacia Hospitalaria	8
<i>El papel del farmacéutico hospitalario</i>	8
<i>Errores de Medicación</i>	13
<i>Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico</i>	16
<i>La Farmacia Hospitalaria en México</i>	20
Infección crónica por VIH y SIDA	22
<i>Virus de Inmunodeficiencia Humana</i>	22
<i>Historia natural de la infección por VIH</i>	25
<i>Diagnóstico de la infección por VIH</i>	26
<i>Tratamiento antirretroviral</i>	28
<i>Tratamiento antirretroviral de Gran Actividad</i>	32
<i>Reacciones adversas a antirretrovirales</i>	33
<i>Situación del VIH/SIDA en México</i>	35
Diseño Metodológico	37
Resultados y Discusión	43
Población estudiada	43
Errores de Medicación	48
Reacciones adversas a medicamentos	61
<i>Caso clínico 1.- Falta de eficacia</i>	63
<i>Caso clínico 2.- Crisis convulsiva</i>	65
<i>Caso clínico 3.- Trombocitopenia</i>	66
<i>Caso clínico 4.- Hepatotoxicidad</i>	68
<i>Caso clínico 5.- Broqueo Atrioventricular</i>	69
<i>Caso clínico 6.- Síndrome de Stevens-Johnson</i>	70
<i>Caso clínico 7.- Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI)</i>	71
<i>Caso clínico 8- Neutropenia</i>	73
Limitaciones	78
Conclusiones	79
Perspectivas	80
Anexos	81
Anexo 1.- Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico	81
Anexo 2.- Algoritmo de Naranjo	82
Bibliografía	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Proceso de utilización de los medicamentos	13
Figura 2.- Relación entre AAM y EM	14
Figura 3 .- Relaciones entre el farmacéutico hospitalario y el resto de los profesionales sanitarios	15
Figura 4.- Diagrama de flujo del Método Dáder para paciente ambulatorio	18
Figura 5.- Representación esquemática del VIH-1	23
Figura 6.- Ciclo replicativo del VIH	24
Figura 7.- Progresión de la infección crónica por VIH,	25
Figura 8.- Estructura química del ITIAN Zidovudina	29
Figura 9.- Estructura química del fármaco ITINN prototipo, Efavirenz.	30
Figura 10.- Estructura química del IP prototipo, Ritonavir.	30
Figura 11.- Estructura química del fármaco antagonista de CCR-5, Maraviroc.	31
Figura 12.- Número de pacientes fallecidos y su causa de muerte.	44
Figura 13.- Comorbilidades de la población estudiada	46
Figura 14.- Frecuencia de EM por subcategoría.	49
Figura 15.- Frecuencia de las interacciones fármaco-fármaco detectadas	51
Figura 16.- Resultado potencial de las interacciones fármaco-fármaco	53
Figura 17.- Medicamentos no necesarios.	56
Figura 18.- Curso neutropénico del caso clínico 9	77

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Casos acumulados de SIDA a 2007 por categoría de transmisión	36
Tabla 2.- Características de la población	44
Tabla 3.- Frecuencia de Errores de medicación por tipo	48
Tabla 4.- Duplicidad de medicamentos	57
Tabla 5.- Grupos farmacológicos involucrados en Errores de Mediación	61
Tabla 6.- Reacciones adversas identificadas	62
Tabla 7.- Medicación Caso Clínico 1	63
Tabla 8.- Medicación Caso Clínico 2	65
Tabla 9.- Medicación Caso Clínico 3	67
Tabla 10.- Medicación Caso Clínico 5	69
Tabla 11.- Medicación Caso Clínico 7	72
Tabla 12.- Medicación Caso Clínico 8	74

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.- Criterios clínicos para definir un caso de SIDA	26
Cuadro 2.- Estratificación de la infección por VIH del CDC	29
Cuadro 3.- Grupos de antirretrovirales	28
Cuadro 4.- Resumen de la evolución del tratamiento antirretroviral	32
Cuadro 5.- Reacciones Adversas de los principales antirretrovirales	34
Cuadro 6.- Categoría de interacciones farmacológicas de la base Micromedex®	39
Cuadro 7.- Actualización de Clasificación Ruiz-Jarabo-2000 de Errores de Medicación por Tipo	41
Cuadro 8.- Clasificación de las sospechas de RAM de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012	42

INTRODUCCIÓN

Es conocido que los riesgos relacionados al proceso de atención médica pueden tener grave repercusión asistencial, económica y en la salud humana, por lo que deben abordarse como una prioridad para ser corregidos y es, al respecto, considerablemente importante, el uso que se da a los medicamentos; así, la experiencia ha demostrado que en el proceso que se sigue desde la prescripción, la dispensación y la utilización final de un medicamento pueden surgir problemas que llevan a la incorrecta utilización de éste o a la aparición de efectos no deseados. Las causas que provocan la ocurrencia de estas situaciones son multifactoriales, y requieren para su solución, de la significativa intervención de todos los profesionales sanitarios.

El farmacéutico, una vez que ha conocido el comportamiento que siguen los errores de medicación en el entorno donde desempeña sus labores, tiene la capacidad de identificar los puntos del sistema de utilización de medicamentos que permiten la ocurrencia de los errores y entonces, proponer estrategias y alternativas de solución que cubran todas las posibles causas del problema; por otro lado el farmacéutico, al realizar el seguimiento farmacoterapéutico, es también el responsable de diseñar la metodología para detectar y evitar los problemas relacionados a los medicamentos que estén presentes en los pacientes y solucionarlos, a través del abordaje de los resultados negativos de su medicación. En pacientes con procesos patológicos crónicos el seguimiento farmacoterapéutico reviste gran importancia porque a través de éste el farmacéutico puede asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos, aspectos indispensables en la consecución del éxito farmacoterapéutico.

OBJETIVO GENERAL

- Realizar el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar, clasificar y cuantificar los errores de medicación encontrados en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH/SIDA.
- Identificar y clasificar los medicamentos involucrados en los errores de medicación encontrados.
- Identificar, clasificar y cuantificar las interacciones medicamentosas ocurridas durante la estancia hospitalaria en estos pacientes.
- Identificar, clasificar y evaluar la causalidad de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos presentadas en los pacientes.

MARCO TEÓRICO

ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y FARMACIA HOSPITALARIA

El papel del farmacéutico hospitalario

Con el desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la salud ha aumentado la esperanza de vida de la población, así como su calidad de vida; con ello también se han visto modificadas las estrategias que los sistemas de salud han implementado para satisfacer las cambiantes necesidades de la sociedad, como la realización de campañas sanitarias y educativas enfocadas en las patologías de mayor morbi-mortalidad; a la par de este desarrollo se han diseñado nuevos y mejores fármacos para combatir las enfermedades de manera más eficaz¹ mientras que la tendencia de la práctica asistencial ha evolucionado, de ser una práctica centrada en los conocimientos de la enfermedad y en los intereses del profesional, a una práctica en la que se incorpora la perspectiva del paciente, pues es éste el que recibe los beneficios de cualquier proceso asistencial; de manera tal que las decisiones que se tomen respecto a una determinada intervención sanitaria deberían estar guiadas por el juicio clínico basado en el mejor conocimiento científico disponible y atendiendo, siempre que sea posible, la voluntad expresada por el propio paciente². Al ser los medicamentos parte importante del proceso de atención sanitaria, el farmacéutico juega un papel fundamental dentro del equipo interdisciplinar que atiende al paciente, tanto a nivel de la atención primaria como especializada, pues el farmacéutico es el miembro del equipo de salud especialista en el manejo de éstos³.

El informe de la *Agency for Healthcare Research and Quality*⁴ menciona en su práctica de seguridad, que los farmacéuticos deben participar activamente en el proceso de medicamentos, incluyendo como mínimo, la interpretación y validación de las prescripciones, la preparación, dispensación y administración de los medicamentos y el seguimiento de los resultados que éstos tengan en los pacientes, con el objetivo final de mejorar su calidad de vida⁵, y conseguir una

farmacoterapia apropiada, eficaz, segura y económica, evitando así que el uso inadecuado de los medicamentos tenga repercusiones negativas tanto para el paciente como para la sociedad^{6,7}.

La morbilidad relacionada con los medicamentos se define como la manifestación clínica y/o biosocial de problemas no resueltos; es en la mayoría de los casos predecible pudiendo, por tanto, prevenirse y está relacionada con el fracaso de la terapéutica, conduce a visitas a la consulta médica o ingresos hospitalarios, causando elevación de los costos para el paciente y el hospital; así mismo, posee una gran prevalencia y, si no se detecta y resuelve oportunamente puede incluso conducir a la mortalidad relacionada a los medicamentos, convirtiéndose de esta manera en un problema de salud pública^{8,9}.

Es por esto que la profesión del farmacéutico ha evolucionado enfocándose en estos problemas, cambiando sus actividades, antes orientadas al medicamento, a estar orientadas al paciente, constituyendo el desarrollo de una nueva actividad, la Atención Farmacéutica (AF); ésta quedó definida en el artículo de 1990 *Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care*, donde se conjuntan los puntos de vista de Hepler respecto al problema de la mala utilización de medicamentos y las ideas para la resolución del problema propuestas por Strand, Cipolle y Morley, como: la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente, siendo estos resultados^{7,8}:

- Curación de la enfermedad
- Eliminación o reducción de la sintomatología del paciente
- Interrupción o enlentecimiento del proceso patológico
- Prevención de una enfermedad o de una sintomatología

En dicha publicación se consolidan los tres puntos clave de la AF:

- Responsabilizarse del resultado del tratamiento farmacológico que se dispensa.
- Seguimiento de la farmacoterapia para poder conocer esos resultados.
- Compromiso directo con los pacientes para lograr mejorar su calidad de vida con el uso de los medicamentos.

Más tarde, en el Informe de Tokio de 1993 *El papel del farmacéutico en el sistema de atención en salud*, la OMS redefine el concepto de AF como: un compendio de práctica profesional en el que el paciente es el principal responsable de las acciones del farmacéutico. Así mismo, reconoce a la AF como un compendio de actitudes, comportamientos, compromisos, inquietudes, valores éticos, funciones, conocimientos, responsabilidades y destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con el objetivo de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y calidad de vida del paciente¹⁰.

La AF tiene como objetivo principal asegurar que el paciente recibe el medicamento apropiado, a la dosis y vía de administración adecuadas durante el tiempo apropiado al colaborar en la prevención, identificación y resolución de todas las desviaciones que provocan que no se alcancen los objetivos terapéuticos, traducido en un establecimiento racional y seguro del tratamiento farmacológico y evaluando los problemas de salud de los pacientes desde una perspectiva de necesidad, efectividad y seguridad de sus medicamentos^{2,11}.

Las bases en las que se fundamenta la AF son¹²:

- Dispensación: Actitud activa del farmacéutico en la provisión de medicamentos.
- Indicación Farmacéutica: Implica la ayuda al paciente en la correcta toma de decisiones para el autocuidado de su salud.
- Seguimiento Farmacoterapéutico: Se fundamenta en una mayor implicación del farmacéutico con la monitorización y registro sistemático de la terapia que recibe el paciente.

Además de estas actividades, se pueden añadir nuevas orientaciones de mejora, tales como la Farmacovigilancia y las campañas de educación sanitarias dirigidas a pacientes y otros profesionales de la salud¹³.

Los beneficios que puede aportar la AF son diversos y abarcan todos los elementos que integran el proceso¹³.

- Para el paciente: mejora el servicio recibido y la calidad de vida.
- Para la Sociedad: asegura un uso óptimo de los medicamentos.
- Para el propio farmacéutico: aporta satisfacción profesional.
- Para el equipo de profesionales farmacéuticos: reconocimiento social e institucional, la redefinición global de la actividad profesional y la apertura de nuevas oportunidades de desarrollo.
- Para el resto de profesionales sanitarios: apoyo de recursos e información que pueden ser necesarios para solucionar problemas de salud diarios derivados de la farmacoterapia y empleo de medicamentos.

En países como España, la AF se ha logrado incorporar al ámbito hospitalario, convirtiéndose en uno de los principales instrumentos de integración de los especialistas farmacéuticos en los servicios clínicos¹⁴.

En 1989, un panel de expertos convocados por la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations definió el sistema de utilización de los medicamentos como: conjunto de procesos interrelacionados cuyo objetivo común es la utilización de los medicamentos de forma segura, efectiva, apropiada y eficiente. El panel de expertos identificó inicialmente cuatro procesos, como integrantes de dicho sistema en el ámbito hospitalario, los cuales posteriormente fueron ampliados a cinco: selección, prescripción, preparación y dispensación, administración y seguimiento^{1,2}. En la actualidad se suele considerar un sexto proceso más: la revisión y validación de la prescripción por el farmacéutico. En esencia, el primer proceso consiste en la selección de los medicamentos a disponer en el hospital, realizada por un equipo multidisciplinar. Le sigue el estudio del paciente y la prescripción de la terapia farmacológica necesaria por el médico. El farmacéutico valida la prescripción médica, posteriormente, los medicamentos se administran por la enfermera y, por último, se monitoriza la respuesta del paciente al tratamiento, con el fin de controlar tanto los efectos deseados como las posibles reacciones inesperadas al tratamiento. Aunque cada proceso suele ser competencia de un profesional sanitario específico, en la práctica, en muchos de ellos suelen intervenir varias personas (médicos, farmacéuticos, enfermeras, auxiliares, administrativos, celadores, pacientes, etc.) dependiendo de la organización y de los procedimientos de trabajo de cada institución. El funcionamiento global del sistema dependerá por tanto, de todos y cada uno de estos profesionales y de su capacidad de coordinación y de trabajo en equipo. Éste es un aspecto importante que supone un cambio cultural en los profesionales, quienes deben comprender y asumir sus competencias y funciones, así como la interdependencia de las mismas con las del resto de los implicados en la cadena^{1,3,4}.

En los hospitales los farmacéuticos tienen la disponibilidad no sólo de dar seguimiento al efecto que la farmacoterapia tiene en el paciente, sino también de analizar por completo el proceso de utilización de los medicamentos (Figura 1) a fin de identificar los errores que ocurran en éste, los llamados Errores de Medicación (EM)³.

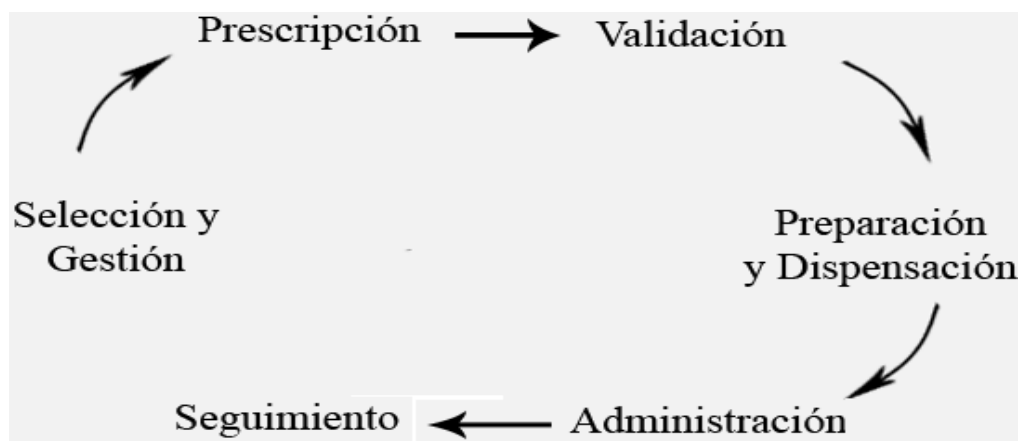


Figura 1.- Proceso de utilización de los medicamentos (modificado de Faus M.J., 2008).

Errores de Medicación

El concepto de EM fue definido en 1995 por el National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) como: cualquier incidente prevenible que puede causar daño en el paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando estos están bajo el control de los profesionales sanitarios, del paciente o consumidor¹⁵; estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas³. La definición proporcionada expresa el carácter prevenible de los EM y el hecho de que suponen cualquier fallo que se produce en alguna parte del proceso; por otro lado, además de los EM, el papel del farmacéutico incluye la identificación, resolución y prevención de los Acontecimientos Adversos por Medicamentos (AAM), definidos como: cualquier daño grave o leve, causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso). La acción que adopta un farmacéutico para prevenir o resolver un EM o AAM se conocen como Intervención Farmacéutica (IF). Los AAM se clasifican en prevenibles, cuando están relacionados a un EM siendo éste la causa y en no

prevenibles, cuando se producen a pesar de un uso apropiado del medicamento, correspondiendo a las llamadas Reacciones Adversas a Medicamentos¹⁶ (RAM), que son el ámbito de competencia de la farmacovigilancia (Figura 2). La OMS define a las RAM como: aquellas reacciones que son nocivas, no deseadas y que se presentan a las dosis usadas para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica o bien para la modificación de una función fisiológica. De esta manera las RAM pueden presentarse en tres modalidades, como reacciones vistas en el paciente, como la alteración de pruebas de laboratorio o como falla terapéutica¹⁵.

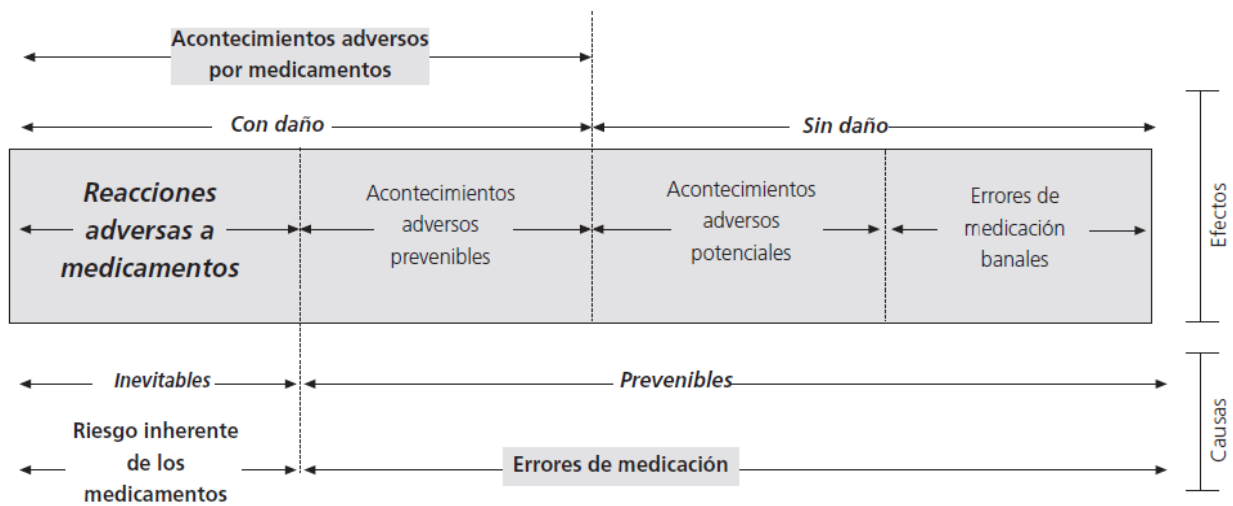


Figura 2.- Relación entre AAM y EM (tomado de Grupo Ruiz-Jararabo, 2000).

El desarrollo de la AF enfocada en el desempeño del farmacéutico dentro del ámbito hospitalario, hace posible la implementación de nuevas estrategias que permitan identificar oportunidades de mejora en la calidad de la farmacoterapia que recibe el paciente, una vez que éste ha analizado el comportamiento de los EM y AAM sean prevenibles o no, dentro del sistema del hospital, caracterizando los EM e investigando las razones por las que dichos errores ocurrieron y los puntos del sistema que permitieron la ocurrencia^{3,17}; siendo estas oportunidades de mejora todas aquellas situaciones o ámbitos en los que puede optimizar, a través de una IF la farmacoterapia del paciente y con ello promover la integración del farmacéutico al equipo asistencial¹²; así el médico, gestor de los cuidados al

paciente, y el farmacéutico, experto en medicamentos, están en una posición privilegiada para que juntos ofrezcan mejores alternativas terapéuticas y promuevan un alto nivel de calidad asistencial¹⁸ y por otro lado, el farmacéutico hospitalario establece contacto y se comunica con el equipo de enfermería, con el personal técnico, con la industria farmacéutica y con otros profesionales farmacéuticos volviéndose el eje coordinador de los canales de comunicación dentro de los hospitales¹⁹ (Figura 3).

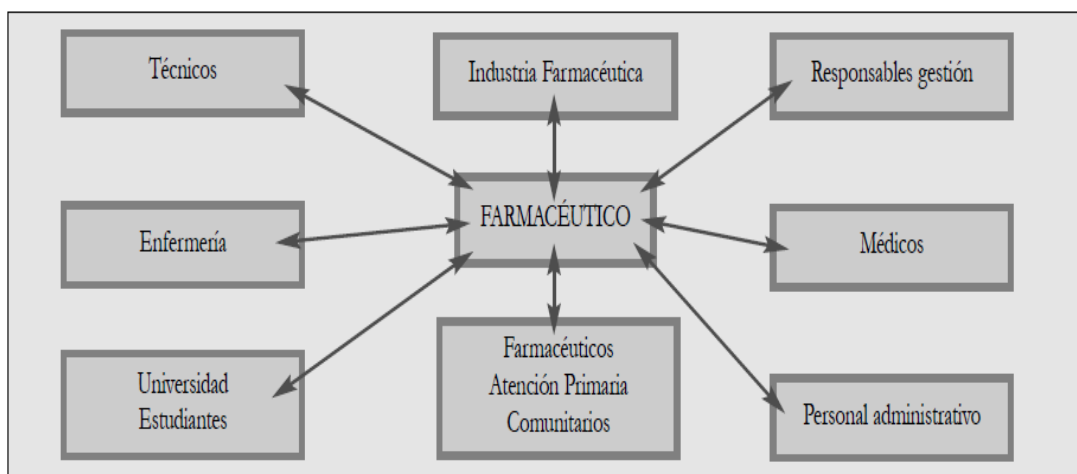


Figura 3 .- Relaciones entre el farmacéutico hospitalario y el resto de los profesionales sanitarios (tomado de Climente M., Jimenez N. V., 2005) .

Se ha reconocido que para llevar a cabo las labores del farmacéutico hospitalario éstas deben estar basadas en el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), que es su metodología de actuación, una de las tres actividades en las que se fundamenta la AF. El SFT está definido como: la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente en materia de medicamentos, a través de la detección de problemas relacionados con los medicamentos y de la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación². Para la realización del SFT existen dos metodologías, a saber Dáder e IASER, ambas basadas en tres pasos fundamentales: estado de situación, seguimiento y evaluación, que se producen de manera continua en un paciente²⁰. El Foro de Atención Farmacéutica en su documento Consenso

publicado en enero de 2008, propone el método IASER para este fin²¹; a diferencia del método Dáder, IASER fue concebido desde un inicio con orientación a pacientes hospitalizados, mientras que el primero fue diseñado inicialmente para el contexto ambulatorio y posteriormente modificado para ajustarse al campo hospitalario^{21,22}.

Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico

El programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico fue diseñado en 1999 por el grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada como una propuesta adaptada al contexto de España para el desarrollo del SFT y está siendo utilizado actualmente en distintos países. Consiste en un programa docente que se basa en la técnica de resolución de problemas reales o potenciales con los pacientes. La metodología para el seguimiento del tratamiento farmacológico establecida por el Programa Dáder determina una serie de pasos y documentos de registro que debe seguir el farmacéutico para realizar el seguimiento del tratamiento farmacológico a un paciente¹⁸.

La primera aplicación del programa Dáder en el ámbito hospitalario corresponde al trabajo de Baena y cols, quienes estudiaron los problemas relacionados con los medicamentos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada el cual arrojó, en sus resultados iniciales, que dicha metodología se puede aplicar en un entorno hospitalario¹⁸. Esta actividad debe realizarse de manera continua, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con el resto de los profesionales de la salud, con el fin de obtener resultados concretos que mejoren la calidad de vida de los pacientes^{2,22}. Las características básicas del SFT se mencionan a continuación¹:

Continuidad: Esto significa que el farmacéutico debe cooperar y colaborar con el paciente de forma permanente en el tiempo, lo cual implica, no sólo la prevención o resolución de los AAM, cuando éstos aparezcan, sino también en el tratamiento

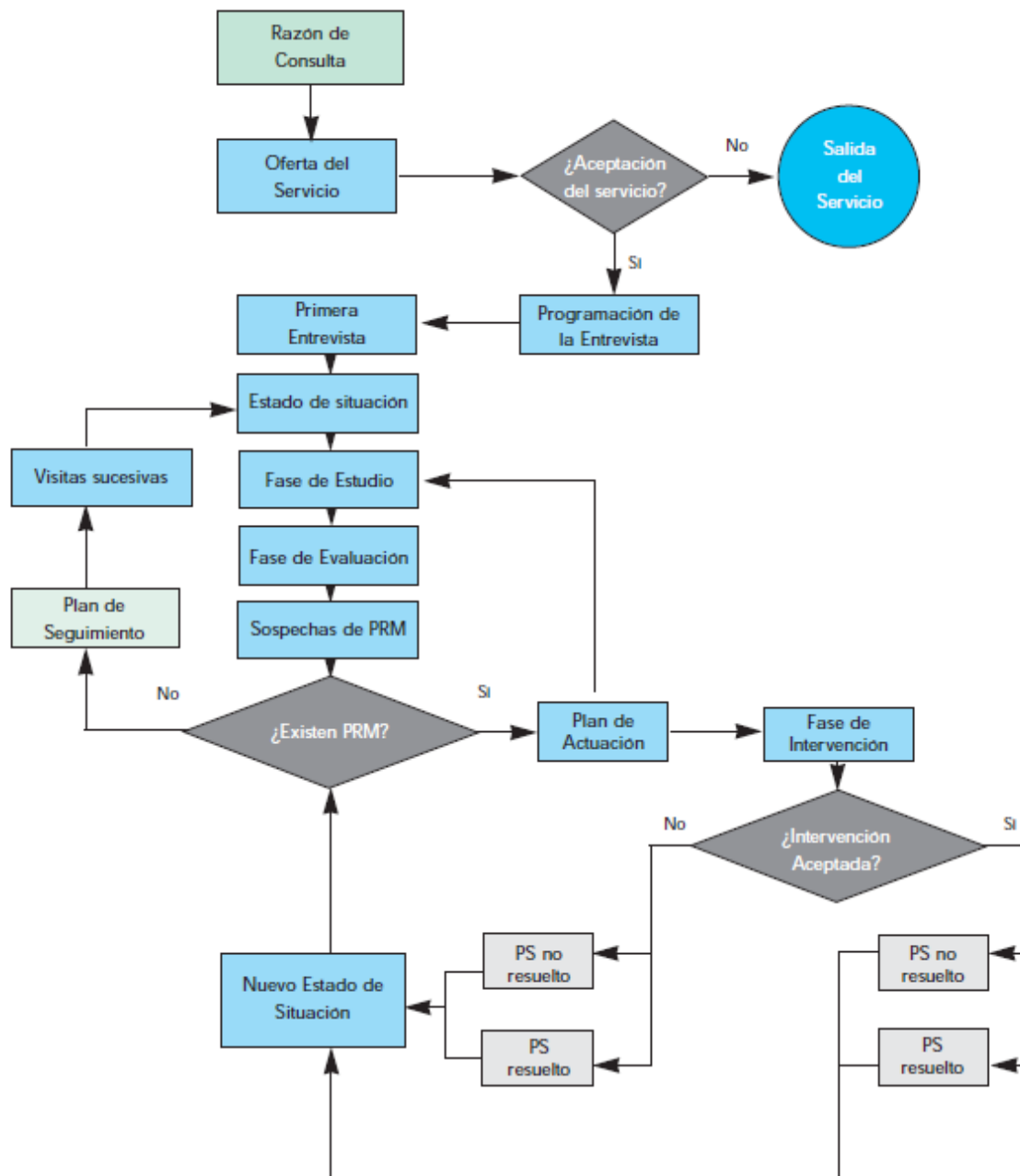
integral de los problemas de salud del paciente. Para intentar prolongar su continuidad en el tiempo, el SFT comprende el desarrollo de un plan de actuación para preservar o mejorar el estado de salud del paciente, así como la evaluación continua de los resultados de las intervenciones realizadas para alcanzar tal fin.

Sistematización: Esto significa ajustarse a directrices o pautas, ordenadamente relacionadas entre sí, que contribuyan a que se alcance su objetivo: mejorar o mantener el estado de salud del paciente. Ya que el SFT necesita del diseño y desarrollo de procedimientos y métodos fácilmente aplicables en cualquier ámbito asistencial, que establezcan un modo estructurado y ordenado de acción, centrado en el trabajo y orientando la intervención del farmacéutico y aumentando la probabilidad de éxito en la intervención.

Documentación: La documentación del SFT es un aspecto determinante en el desarrollo de esta práctica asistencial. Esto supone que el farmacéutico adopte un papel activo en la elaboración de sistemas adecuados de documentación, que le permitan registrar su actividad clínica.

El Método Dáder se basa en la obtención de la Historia Farmacoterapéutica del paciente, es decir, la información del conjunto de problemas de salud que presenta y los medicamentos que utiliza, y la evaluación de su estado de situación a una fecha determinada, para identificar y resolver los posibles problemas que se relacionen con los medicamentos, que pueda estar padeciendo. Después de esta identificación se realizan las IF necesarias para resolver dichos problemas, tras lo cual se evalúan los resultados obtenidos²².

El Método Dáder tiene un procedimiento concreto, en el que se elabora el estado de situación objetivo del paciente, del que luego se deriven las correspondientes IF en las que el farmacéutico, conjuntamente con el paciente y su médico, decida qué hacer en función de sus conocimientos y las condiciones particulares que afecten al caso (Figura 4)⁹.



PRM: Problema relacionado a los medicamentos

PS: Problema de salud

Figura 4.- Diagrama de flujo del Método Dáder para paciente ambulatorio
(tomado de Baena I., 2004).

El Método Dáder se compone de las siguientes partes²:

1. Oferta del servicio
2. Primera entrevista
3. Estado de situación
4. Fase de estudio
5. Fase de evaluación
6. Fase de intervención
7. Nuevo estado de situación

Oferta del servicio: Se establece un grupo de pacientes, o un servicio del hospital en el que los profesionales de la salud estén interesados en que se realice el SFT, de manera tal que, a diferencia del contexto ambulatorio, el paciente no está en posibilidades de rechazar el servicio.

Primera entrevista: Tiene por objetivo analizar los problemas de salud del paciente, los medicamentos (con especial interés en la medicación anterior a la hospitalización). La información obtenida se complementa con la historia clínica y los registros de enfermería.

Estado de situación: Es un resumen en el que se relacionan los problemas de salud del paciente con los medicamentos que utiliza a una fecha determinada. Los pacientes hospitalizados evolucionan rápidamente y presentan muchos estados de situación a lo largo de su estancia en el hospital, uno o más por día.

Fase de estudio: Comprende la búsqueda de la evidencia científica disponible respecto a la patología del paciente y los medicamentos, para poder relacionar esa información con el estado de situación. Con esta información se evalúa críticamente la necesidad, efectividad y seguridad de la medicación; se diseña el plan de actuación y se promueve la toma de decisiones basada en evidencia científica.

Fase de evaluación: Tiene como objetivo determinar si, entre los problemas de salud que el paciente presenta, alguno puede relacionarse a la farmacoterapia. Se realiza con la mayor rapidez posible, debido a la rápida evolución del paciente, que puede verse modificada en cuestión de horas o minutos según la situación clínica particular del caso, y porque también ha de cumplirse con las expectativas del equipo de salud, de tal manera que se justifique la presencia del fármaco en el servicio de hospitalización.

Fase de intervención: En esta etapa se diseña un plan de actuación, que debe tener en cuenta la mejor estrategia posible para resolver cualquier problema derivado del uso de medicamentos y para alcanzar los objetivos terapéuticos, de acuerdo con el equipo de salud, el paciente y sus cuidadores.

Nuevo estado de situación: Se ha de establecer al evaluar el impacto de la IF realizada, seguido de una nueva fase de estudio, que establece la continuidad del proceso.

De manera paralela a las actividades planteadas en las etapas descritas, el farmacéutico puede identificar los EM que puedan estar presentando en el proceso de utilización de medicamentos y, en un momento dado, relacionarlos con los problemas de salud del paciente, o bien utilizar dicha información para proponer mejoras al sistema.

La Farmacia Hospitalaria en México

En México se cuentan con tres documentos que muestran el panorama de los servicios farmacéuticos:

- Hacia una Política Farmacéutica Integral para México.
- Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria.
- Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud.

El primero fue publicado por la Secretaría de Salud en 2005, y en éste se señala la necesidad de profesionalizar y regular las farmacias, como factores para controlar los riesgos sanitarios en la utilización de medicamentos por parte del usuario. También propone que las farmacias de unidades hospitalarias con más de 60 camas deben contar con profesionistas farmacéuticos, en un programa a desarrollarse en 6 años, con la meta de que para 2006 hubiera farmacéuticos en el 10% de las farmacias hospitalarias y cada año se incrementara en 20% ²⁷.

El *Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria* fue editado en 2009 por la Dirección General de Planeación y Desarrollo en Salud (DGPlaDeS), y tiene como objetivo ser guía para la implantación de los servicios farmacéuticos hospitalarios en el país. En el Modelo se describe la vinculación entre la importancia del desarrollo de éste en el marco de la política nacional de medicamentos y sustenta su necesidad en el contexto internacional actual; así mismo, presenta las experiencias de algunas unidades hospitalarias en lo referente a la implantación de ciertos servicios farmacéuticos, además de incluir la propuesta de creación de plazas, con la descripción de las funciones del personal farmacéutico. También cuenta con un conjunto de indicadores base para medir la operación de la farmacia hospitalaria. La propuesta del modelo plantea una adecuación en la organización de la farmacia hospitalaria, del personal que la compone y de los procesos, tanto internos del servicio de farmacia como de los procesos externos necesarios para establecer un esquema de operación y vinculación con las diversas áreas del hospital²⁷.

El *Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud*, en su cuarta edición de 2010, describe las actividades que debe desarrollar el profesional farmacéutico en la farmacia del hospital, así como sus responsabilidades legales. El suplemento incluye capítulos especiales sobre AF, Farmacovigilancia, Tecnovigilancia. Se

encuentra basado en la Ley General de Salud y las Normas Oficiales Mexicanas relacionadas con medicamentos e insumos para la salud²⁸:

- NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
- NOM-249-SSA1-2010, Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación.
- NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

Aunque es poco el tiempo transcurrido para verificar el impacto que han logrado las estrategias implementadas por la Secretaría de Salud en el campo de la Farmacia Hospitalaria en México, cada vez son más los hospitales que incluyen y desarrollan los servicios farmacéuticos en su práctica diaria. Se dispone de experiencias de éxito al respecto, tal es el caso del Hospital del Niño DIF de Pachuca, entre cuyas fortalezas se encuentra el haber incluido el pase de visita en las actividades farmacéuticas, y desarrollado un sistema de dispensación en dosis unitarias para pediatría, el Instituto Jalisciense de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, con gran desarrollo en el área de la farmacovigilancia y el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, quien ha desarrollado también un sistema de dispensación en dosis unitarias, logrando ahorros económicos²⁹.

INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH Y SIDA

Virus de Inmunodeficiencia Humana

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) fue identificado en 1983 por Luc Montagnier, Harald zur Hausen y Françoise Barré-Sinoussi, como el agente responsable de la entonces epidemia emergente del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Existen dos variedades diferentes: VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el responsable de la mayor parte de casos de infección crónica y SIDA a nivel mundial y es también el que ha sido más investigado y del que se dispone más experiencia clínica. Este virus pertenece a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentiviridae*. Morfológicamente corresponde a un virión esférico de 100-200 nm, con una nucleocápside de forma cónica, que contiene dos copias del RNA viral y tres enzimas fundamentales para el ciclo biológico del virus: transcriptasa inversa (TI), integrasa y proteasa. Rodeando a la nucleocápside se encuentra una bicapa lipídica proveniente de la célula que ha infectado; en ella se encuentran ancladas proteínas virales entre las que se encuentra la glicoproteína 120 (gp 120) unida a otra glicoproteína integral de membrana, la glicoproteína 41 (gp 41) (Figura 5); la primera es la proteína que reconoce al receptor CD4 del linfocito T cooperador. Se acepta actualmente que es también necesario el reconocimiento de los receptores de quimiocinas CCR-5 y CXCR-4 para la fusión de virus^{30,31}.

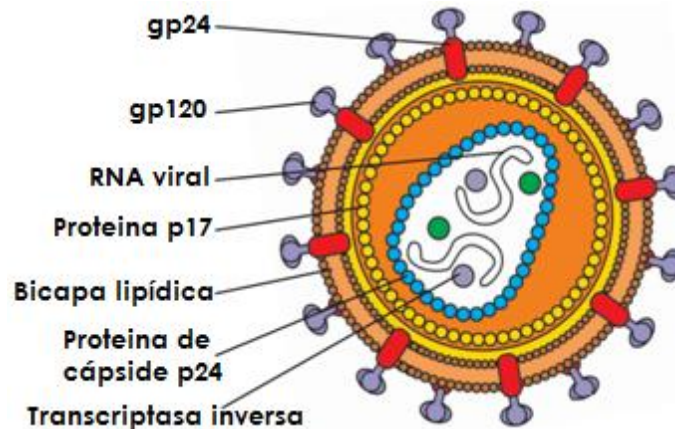


Figura 5.- Representación esquemática del VIH-1 (modificado de Guías para diagnóstico, tratamiento antirretroviral y monitorización de adultos y embarazadas, Uruguay, 2006).

El ciclo de replicación se divide en dos fases: fase temprana y fase tardía (Figura 6). La temprana comienza con la unión del virus a la célula y continúa con la retrotranscripción del genoma viral y formación del provirus integrado en el genoma celular. La fase tardía comienza después de un período de latencia con la transcripción del ARN viral a partir del ADN proviral y finaliza con la liberación de los viriones desde la célula^{30,31}.

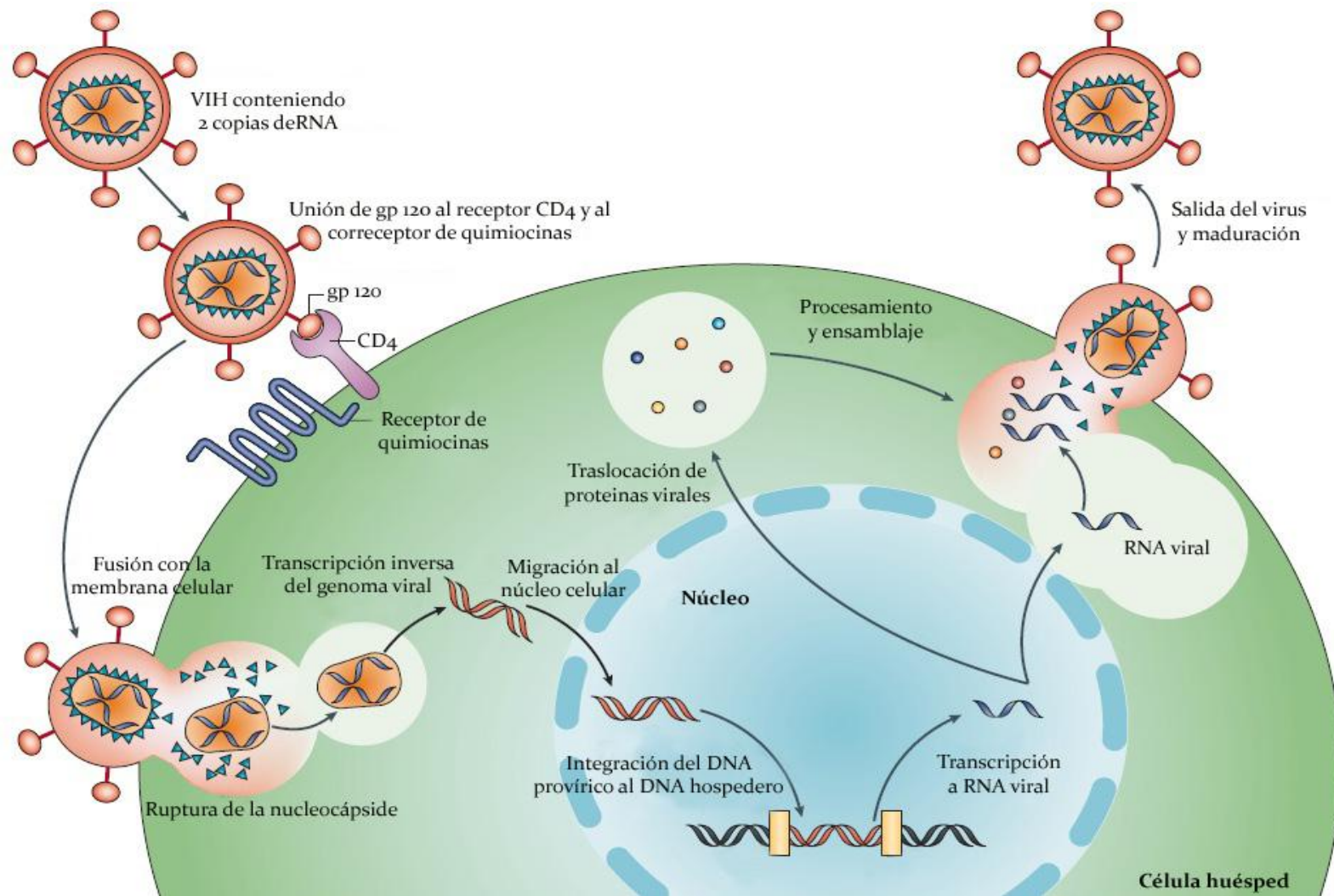


Figura 6.- Ciclo replicativo del VIH: La infección productiva por el VIH se inicia con la interacción específica entre la glicoproteína gp120 de la envoltura viral y el receptor CD4. Esta unión provoca un cambio conformacional que favorece la interacción gp120 con el correceptor celular quimiocina, y la exposición de dominios de la proteína gp 41 que llevan a la fusión de la membrana viral y celular. Después de la fusión, la nucleocápside del virus se libera al citoplasma y se inicia el proceso de transcripción inversa por la TI. El DNA provírico así sintetizado se integra al DNA huésped y es transcrito a RNA viral para formar nuevos virus (modificado de Rambaur *et al*, 2004)

Historia natural de la infección por VIH

Después de la infección primaria, la alta replicación viral inicial conduce a una rápida diseminación del virus en órganos linfoides y otros tejidos del paciente infectado. Entre 2 a 3 semanas posteriores a la infección y asociado con el desarrollo de una fuerte respuesta celular T citotóxica, que precede a la aparición de anticuerpos específicos, se produce una drástica caída en los niveles de ARN vírico en plasma y un restablecimiento del número de linfocitos T CD4+. Después de la primoinfección, se inicia la fase clínicamente asintomática, de duración variable, entre la infección primaria y el desarrollo del SIDA (Figura 7)³³.

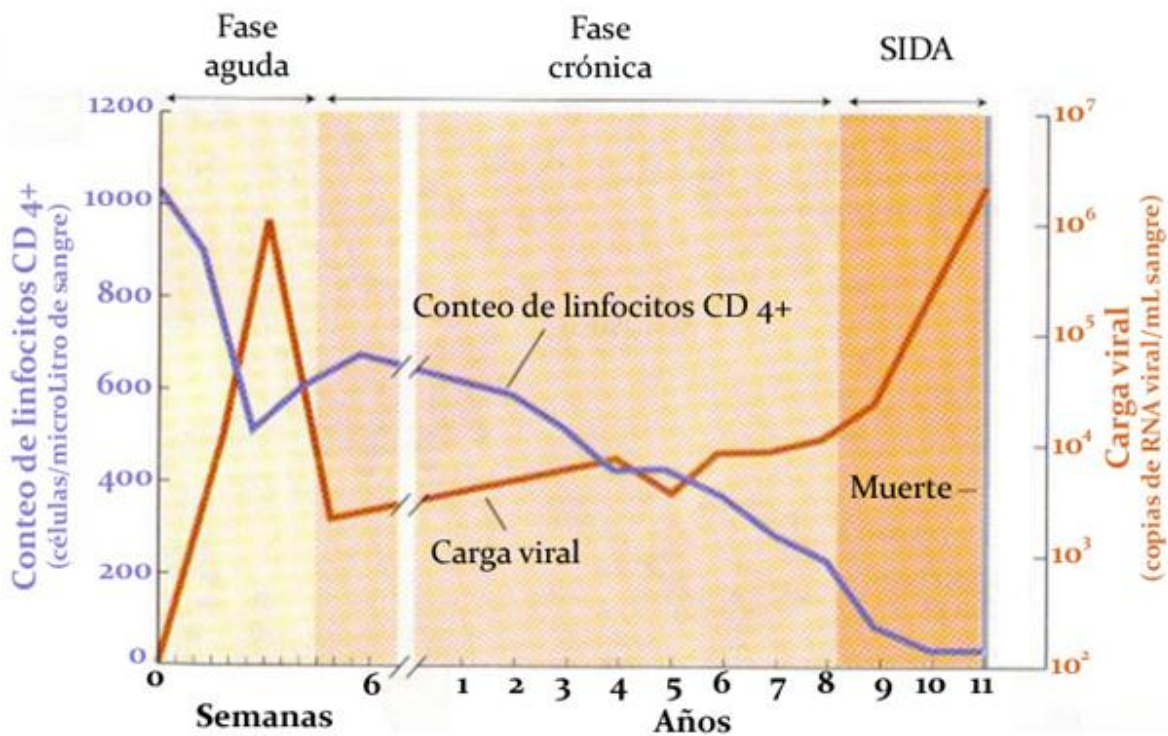


Figura 7.- Progresión de la infección crónica por VIH, en relación con el conteo de linfocitos CD 4+ y la carga viral plasmática (modificado de WHO, consultado el 12 de enero de 2014. Recuperado de: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/documents/guidance/pm_module1.pdf

Durante el período asintomático de la infección, la replicación del virus es continua, pero el individuo mantiene una fuerte respuesta inmune frente al virus, estableciéndose un estado de equilibrio, en el cual la producción y eliminación del virus alcanza valores semejantes³⁶. Como resultado, los niveles de ARN vírico en

plasma permanecen estables, pero el número de linfocitos T CD4+ disminuye lentamente con una tasa media estimada de 25-60 células/ μ L/año y el virus invariablemente escapa al control inmune. La última etapa de la enfermedad, en ausencia de tratamiento antirretroviral, se caracteriza por un aumento de la replicación del VIH y coincide clínicamente con una marcada disminución en el número de células T CD4+ (< 300 células/ μ L) y una profunda alteración del estado general del paciente, caracterizada por la aparición de infecciones oportunistas graves, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas³⁷.

Diagnóstico de infección por VIH

De acuerdo a la NOM-010-SSA-2010, el diagnóstico de la infección por VIH en México se realiza mediante métodos indirectos determinando la presencia de anticuerpos anti-VIH por inmunoanálisis enzimático (ELISA) o mediante pruebas rápidas (Cuadro 1)³⁵.

Cuadro 1.- Criterios clínicos para definir un caso de SIDA en ausencia de pruebas de VIH o resultados indeterminados de acuerdo a la NOM-010-SSA2-2010

- 1.-Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- 2.-Infección diseminada por *M. kansasii* o complejo *M. avium-intracelulare* en un sitio distinto al pulmón
- 3.-Infección por VHS causante de úlcera mucocutánea de más de tres meses de duración
- 4.-Infección por CMV en un órgano distinto al hígado, bazo o ganglios linfáticos
- 5.-Toxoplasmosis cerebral en pacientes mayores de un mes de edad
- 6.-Criptosporidiosis con diarrea con más de un mes de duración
- 7.-Estrongiloidosis extraintestinal
- 8.-Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 9.-SK en pacientes menores de 60 años
- 10.-Linfoma primario cerebral en pacientes menores de 60 años
- 11.-Criptococosis extrapulmonar
- 12.-Hiperplasia pulmonar linfoide o neumonitis intersticial linfoide en pacientes menores de 13 años
- 13.-Dos o más infecciones bacterianas en los dos años anteriores en pacientes menores de 13 años sin predisposición: septicemia
- 14.- Candidosis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar

VHS: Virus del Herpes Soster

CMV: Citomegalovirus

SK: Sarcoma de Kaposi

El Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) aporta una clasificación para estratificar los diferentes estadios de la infección por VIH, asociando el recuento de linfocitos CD4+ y la presencia de manifestaciones clínicas, particularmente infecciones y neoplasias oportunistas (Cuadro 2)³⁸.

Cuadro 2.- Estratificación de la infección por VIH del CDC (modificado de Amariles, P., et al, 2006)

Linfocitos CD 4+ (células/ μ L)	Estado clínico		
	A	B	C
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Estado clínico A: Se presenta en aproximadamente dos tercios de los pacientes infectados a las 2 o 3 semanas de la primoinfección, manifestándose como un Síndrome Retroviral Agudo inespecífico, caracterizado por fiebre, faringitis, linfadenopatías, erupción en la piel, mialgias y artralgias y a veces esplenomegalia.

Estado clínico B: Agrupa manifestaciones clínicas que indican progresión de la enfermedad, que por sí solas no clasifican al paciente como enfermo de SIDA.

Estado clínico C: Agrupa a la entidades clínicas definitorias del estado de SIDA, indicadas en el cuadro 1. Algunas personas pueden llegar a desarrollar estas enfermedades, por diferentes procesos patológicos que comprometen la integridad del sistema inmunológico, sin que eso signifique que tienen SIDA.

Tratamiento antirretroviral

Los avances en el conocimiento del ciclo replicativo del VIH han permitido conocer los puntos susceptibles de inhibición o bloqueo para el desarrollo de fármacos eficaces para detener el desarrollo de la infección. Los primeros blancos sobre los que se actuó fueron la TI y la proteasa vírica. En el cuadro 3 se presentan los grupos de los antirretrovirales existentes con ejemplos de cada clase³⁹.

Cuadro 3.- Grupos de antirretrovirales (modificado de Florez, J., 2004)

Inhibidores de Transcriptasa Inversa	Inhibidores de Proteasa	Inhibidores de fusión	Inhibidores de entrada	Inhibidores de la Integrasa
<i>Análogos nucleósidos</i>	Saquinavir	Enfuvirtida	Maraviroc	Raltegravir
Zidovudina	Ritonavir			Elvitegravir
Didasosina	Indinavir			
Lamivudina	Nelfinavir			
Abacavir	Lopinavir			
Emtricitabina	Tipranavir			
	Atazanavir			
<i>No nucleósidos</i>	Darunavir			
Nevirapina	Fosamprenavir			
Efavirenz				
Delavirdina				

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa: Existen dos tipos de fármacos que inhiben la TI vírica: Análogos nucleósidos (ITIAN), que poseen similar estructura con los 2-desoxinucleótidos naturales con los que compiten; Análogos no nucleósidos (ITINN), que no requieren de ser activados previamente y actúan directamente sobre la TI^{40,44}.

Los análogos nucleósidos precisan ser fosforilados mediante las enzimas celulares en la forma trifosfatada, que ejerce la acción inhibidora. De este modo, por una parte compiten con los desoxinucleótidos naturales para unirse a la transcriptasa inversa y por otra, al ser incorporados al DNA vírico en síntesis

actúan como terminadores de la cadena, ya que no disponen del grupo hidroxilo en posición 3' para la formación de puentes fosfodiéster. Las enzimas que catalizan esta reacción pueden ser diferentes para cada fármaco e incluso variar según el tipo de célula y la fase del ciclo celular. Por esta razón se comportan como fármacos diferentes y su combinación puede resultar sinérgica o aditiva, ampliando el espectro de células en las que ejercen su actividad^{39,40,43}.

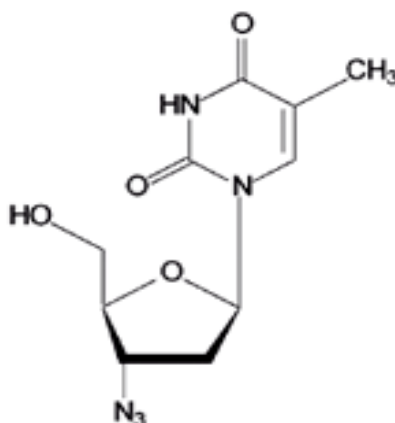


Figura 8.- Estructura química del ITIAN Zidovudina (Azidotimidina), el primer fármaco antirretroviral aprobado por la FDA.

Los fármacos análogos no nucleósidos componen un grupo heterogéneo cuyas estructuras químicas no poseen similitudes. Todos muestran una actividad inhibitoria selectiva por la transcriptasa inversa vírica de VIH-1, pero también son activos frente a VIH-2; así mismo no poseen actividad frente a otros retrovirus ni frente a la DNA polimerasa humana. Son fármacos activos por sí mismos que, a diferencia de los análogos nucleósidos, no necesitan activarse mediante alguna metabolización intracelular. Actúan de forma no competitiva, uniéndose directamente a la TI vírica en una porción cercana al sitio catalítico, como consecuencia, se altera su orientación y movilidad, lo que bloquea su actividad de síntesis de DNA provírico. Se precisan pocas mutaciones, a veces tan sólo una para generar resistencia de alto nivel contra alguno de estos fármacos que puede resultar cruzada para todos los componentes del grupo^{39,44}.

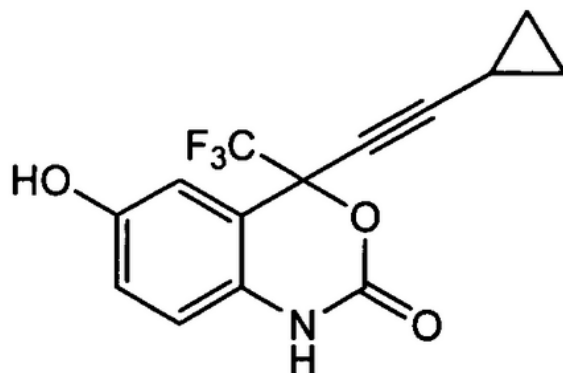


Figura 9.- Estructura química del fármaco ITINN prototipo, Efavirenz.

Inhibidores de la Proteasa: Los inhibidores de la proteasa (IP) actúan impidiendo la escisión de las poliproteínas necesarias para la liberación y maduración de los viriones a través de la inhibición de la proteasa vírica; así, al no ocurrir la maduración de éstos se pierde su capacidad infectante. A diferencia de los análogos nucleósidos, actúan directamente sobre la enzima vírica sin necesidad de activación previa, por lo que también son eficaces en células en reposo. Los IP son activos frente a VIH-1 y VIH-2, aunque tienen una actividad selectiva varias veces mayor por la proteasa de VIH-1, y no poseen actividad por ningún otro tipo de virus⁴⁴.

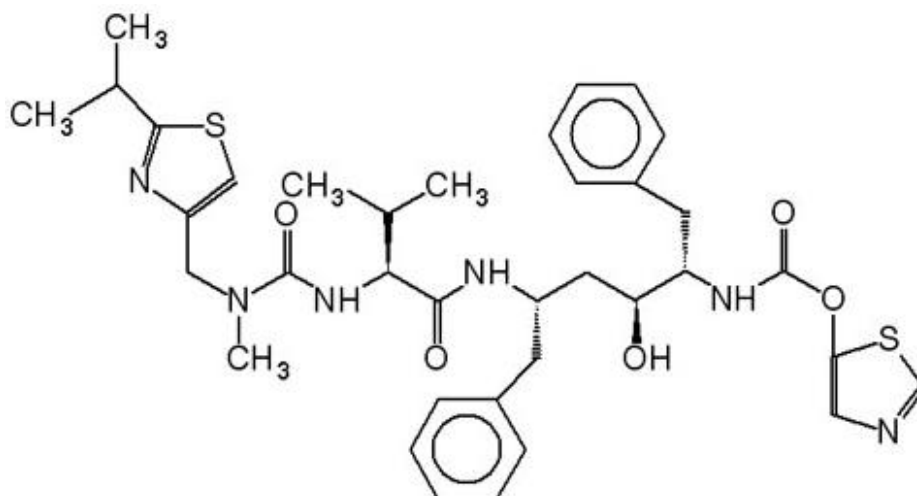


Figura 10.- Estructura química del IP prototipo, Ritonavir.

Otros fármacos antirretrovirales: El desarrollo de los conocimientos sobre el ciclo vírico del VIH ha permitido identificar nuevos puntos susceptibles de ser bloqueados y por tanto, el diseño de nuevos fármacos que tengan acción selectiva sobre esos procesos. Entre los de más reciente desarrollo se encuentran los inhibidores de la fusión, que actúan a nivel de la fusión de la envoltura vírica y la membrana celular. Enfuvirtida, un polipéptido de 36 aminoácidos posee una secuencia que se corresponde exactamente con la región de unión de la proteína de envoltura gp41; al unirse a ésta impide que la proteína vírica interactúe con el receptor correspondiente en la membrana celular^{41,43}.

Por otro lado, otros fármacos llamados inhibidores de entrada poseen actividad para bloquear el reconocimiento de las células por el virus; el primero de estos fármacos en ser comercializado fue maraviroc, el cual bloquea al co-receptor CCR5 de las células CD4+. Otras cepas poseen un tropismo por el co-receptor CXCR-4 en lugar de CCR5, para las cuales se han diseñado otros inhibidores de entrada que en su mayoría son anticuerpos monoclonales. Raltegravir es otro fármaco de comercialización reciente con un mecanismo de acción único. Actúa inhibiendo la integrasa vírica, enzima necesaria para la integración del DNA vírico al genoma de la célula infectada; debido a que la experiencia con estos fármacos es limitada, se reservan para últimos esquemas de tratamiento^{39,43}.

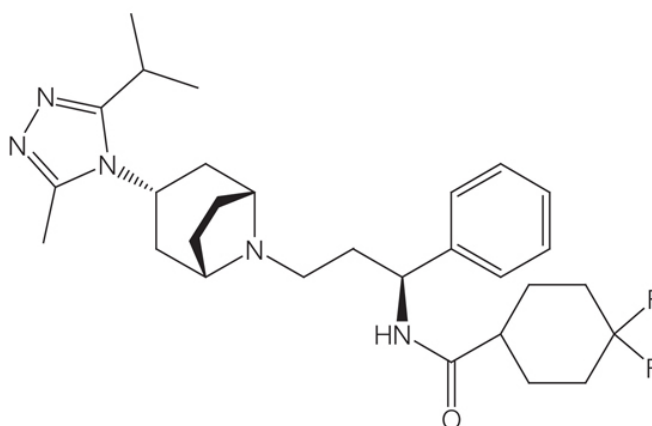


Figura 11.- Estructura química del fármaco antagonista de CCR-5, Maraviroc.

Tratamiento antirretroviral de gran actividad

La posibilidad de controlar la infección crónica por VIH mediante el uso de terapia antiviral específica fue determinada al final de la década de los 80's y principios de los 90's; y no fue sino hasta principios del siglo XXI, en que el uso de esquemas antirretrovirales a base de combinaciones de diversos fármacos, cuando se demostró un cambio significativo en la expectativa de vida de las personas infectadas con VIH, transformando a la enfermedad, de un proceso con alta mortalidad, cercana al 100%, a una enfermedad crónica manejable con perspectivas de sobrevida con calidad de vida por varios años (Cuadro 4); esto se logra con una adherencia adecuada del tratamiento evitando la adquisición temprana de resistencia, y con la vigilancia de los efectos adversos e interacciones medicamentosas. A estos esquemas se les conoce como Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) y se basan en el empleo simultáneo de 3 o hasta 4 fármacos, aunque inicialmente se les dio ese nombre a los esquemas que contenían al menos un IP hoy en día se sigue empleando para cualquier combinación que posee al menos 3 fármacos. Actualmente, los tratamientos con un solo fármaco e incluso, los tratamientos con dos fármacos están contraindicados, por su escasa efectividad y rápida aparición de resistencia^{39,44}.

Cuadro 4.- Resumen de la evolución del tratamiento antirretroviral (modificado de Manual de manejo de antirretrovirales y reacciones adversas para el médico de atención integral de las personas viviendo con el VIH/SIDA. Ministerio de Salud. República de Perú, 2006).

1987	Zidovudina en monoterapia demuestra eficacia; se emplea el conteo de CD4+ para medir eficacia de la terapia
1990	Aparecen nuevos nucleósidos: Didanosina y zalcitabina
1994	Se demuestra la eficacia de la doble combinación
1996	Surgimiento del TARGA con la aprobación de los IP; se emplea la carga viral plasmática para medir eficacia de la terapia
1998	Se reconoce el impacto del TARGA en la evolución clínica
2000	Surgen los esquemas TARGA sin IP al observarse efectos adversos a largo plazo
2003	Nuevos antirretrovirales de la clase IP. Inhibidores de fusión con bajo perfil de resistencia

El objetivo del TARGA es la supresión sostenida de la replicación del VIH. Cuando los antirretrovirales no alcanzan concentraciones terapéuticas adecuadas se produce el fracaso terapéutico y se desarrollan cepas resistentes. Es indispensable la adherencia al TARGA (definida como el cumplimiento adecuado de la medicación antirretroviral, en un contexto social, afectivo-emocional y educativo; la que debe ser mayor al 95%) con el objeto de alcanzar un máximo beneficio terapéutico. En este sentido el farmacéutico y el equipo multidisciplinario deben trabajar para diseñar las intervenciones farmacéuticas encaminadas a lograr la adherencia del paciente. El paciente con VIH/SIDA y su familia deben ser educados acerca de los beneficios, frecuencia, dosis, recomendaciones nutricionales para la toma y efectos adversos de la TARGA y deben estar plenamente convencidos de los beneficios de la misma. El farmacéutico debe ser capaz de detectar los factores que afecten la adherencia: consumo de drogas, alcohol, depresión, entre otros; estos deben ser evaluados y estabilizados antes de iniciar y durante el tratamiento a fin de tomar las decisiones convenientes⁴⁴.

Reacciones adversas a antirretrovirales

La introducción del TARGA ha conseguido disminuir significativamente la mortalidad y morbilidad asociadas a la infección por VIH; sin embargo, para conseguir los objetos terapéuticos marcados en este tipo de pacientes, supresión virológica mantenida y recuperación inmunológica, sigue siendo necesario un grado elevado de cumplimiento terapéutico, no obstante la complejidad de los esquemas (número de fármacos, requerimientos dietéticos, interacciones, entre otros), hacen que sea difícil cumplir con la terapia prescrita. Los factores asociados con el incumplimiento terapéutico son complejos y generalmente se deben a la interacción entre variables propias del individuo, la enfermedad, el régimen terapéutico, el equipo asistencial e incluso el sistema sanitario⁴³. En el cuadro 5 se indica las reacciones adversas más comunes de los distintos grupos de antirretrovirales.

Cuadro 5.- Reacciones Adversas de los principales antirretrovirales (modificado de Reust, C., 2011)

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos nucleósidos/nucléotidos^a	
Abacavir	Desarrollo de síndrome de DRESS (3%).
Emtricitabina	Mínimos efectos adversos; hiperpigmentación de palmas y plantas (1%).
Lamivudina	Riesgo de desarrollar hepatitis B al finalizar su utilización
Tenofovir	Astenia, dolor de cabeza, diarrea, náusea, vómito, flatulencias, toxicidad renal, proteinuria, falla renal, disminución de la densidad mineral ósea
Zidovudina	Anemia y neutropenia (35%), náusea, vómito, dolor de cabeza, fatiga, miopatía, hepatitis, hiperpigmentación de mucosa oral y del lecho ungueal
Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos^b	
Efavirenz	Mareo, insomnio, dolor de cabeza, imposibilidad de concentración y sueños anormales (52%), lipoatrofia al combinarse con zidovudina, potencialmente teratogénico, falsos positivos a cannabinoides y benzodiazepinas
Etravirina	Náusea, neuropatía periférica, hipertensión, reacciones de hipersensibilidad (3-10%), aumento de la función hepática, incremento en la concentración sérica de colesterol y triglicéridos
Nevirapina	Hepatotoxicidad severa (11%)
Inhibidores de Proteasa^c	
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (22-39%), rash (2-7%), cálculos renales, prolongación del segmento PR
Darunavir	Rash; usar con precaución en pacientes alérgicos a sulfas
Fosamprenavir	Parestesia perioral
Indinavir	Hiperbilirrubinemia indirecta, cálculos renales (10-28%), insuficiencia renal (2%), alopecia, piel seca, cálculos biliares
Lopinavir	Pancreatitis potencialmente fatal, riesgo incrementado de infarto al miocardio, prolongación de los segmentos PR y QT
Ritonavir	Gusto alterado, parestesia periférica
Saquinavir	Rash, prolongación del intervalo QT, hiperprolactinemia

^a Incluyen reacciones de toxicidad mitocondrial: acidosis láctica (0.2-2.5%), lipoatrofia y lipohipertrofia (2-84%) e hiperlipidemia).

^b Incluyen hiperlipidemia y rash, que puede progresar a Síndrome Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica o eritema multiforme.

^c Incluyen reacciones gastrointestinales (diarrea, náusea y vómito), hiperglicemia y resistencia a la insulina (3-17%), hiperlipidemia, lipoatrofia periférica, hepatotoxicidad (14-20%) e interacciones con múltiples fármacos.

En este sentido, la aparición de AAM constituye un factor claramente relacionado con el cumplimiento. El TARGA está asociado con un elevado número de AAM que tienen consecuencias tanto a corto como a largo plazo, los cuales tienen una gran relevancia por diferentes motivos; por un lado, los leves son frecuentes y disminuyen la calidad de vida del pacientes y por otro, los graves pueden provocar ingresos hospitalarios e incluso pueden hacer peligrar la vida de los pacientes⁴³.

En los últimos años, han sido varios los trabajos publicados en los que se hace hincapié en la importancia y el beneficio de la intervención farmacéutica en este tipo de pacientes, tanto para la mejora de la adherencia y los resultados clínicos como en la mejora de la relación costo-efectividad del tratamiento⁴⁵.

Situación del VIH/SIDA en México

Hasta el momento, México registra una prevalencia de VIH en población adulta de 15 a 49 años de edad relativamente baja (0.3%), especialmente si se le compara con las magnitudes registradas en los países vecinos que oscilan entre 0.6% (Estados Unidos) y 2.5% (Belice). Desde que se reportó el primer caso en 1983, se ha observado una epidemia concentrada en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Sin embargo, cabe considerar que la forma en que se clasifica la epidemia impone una limitación importante: el criterio central es observar los casos de SIDA en lugar de las personas infectadas por el VIH. En otras palabras, se está haciendo referencia al desarrollo de la epidemia ocurrida años atrás, cuyo patrón no necesariamente corresponde a las formas actuales de diseminación de la infección. Si bien el grupo HSH continúa siendo el grupo más afectado, las recientes investigaciones están señalando que la infección ha comenzado a crecer más rápidamente en otros sectores de la población, lo cual demuestra la importancia de incrementar la atención a todos los sectores vulnerables⁴⁶.

Considerando el número total de casos registrados, México ocupa el tercer lugar en el continente americano, después de Estados Unidos y Brasil^{38,46}. Las personas

de 15 a 44 años de edad constituyen el grupo más afectado con 78.6% de los casos registrados, seguido por 19% en personas con 45 y más años; los menores de 0 a 14 años albergan el 2.4% restante; 50% de los casos se concentra en sólo cinco entidades federativas: Distrito Federal (20 881), Estado de México (12 183), Veracruz (10 420), Jalisco (9 911) y Puebla (5 676). La tasa nacional es de 106.2 casos por cada cien mil habitantes. Si bien se desconoce la categoría de transmisión en 35% del total de los casos registrados, es muy claro el predominio de la vía sexual como medio de contagio en adultos siendo de 92.2% entre aquellos casos que se conoce la categoría de transmisión, especialmente por la modalidad HSH (45.9%). La vía sanguínea acumula 4.9% de los casos y tuvo una apreciable incidencia en los primeros años de la epidemia pero, a excepción de los casos relacionados con las drogas inyectables (1.1% de los casos acumulados), no se han registrado otros tipos de casos por transmisión sanguínea desde 1999⁴⁶ (Tabla 1).

Las estimaciones realizadas con posterioridad al 2001 por Censida en estrecha colaboración con Onusida muestran que los incrementos en el número de infectados con VIH que se producen año con año no superan el aumento relativo anual de la población adulta. Esto significa que se ha mantenido estable en 0.3% la tasa de prevalencia para la población de 15 a 49 años en 2003 y 2005.

Tabla 1.- Casos acumulados de SIDA a 2007 por categoría de transmisión (modificado de 25 Años de SIDA en México, Instituto Nacional de Salud Pública, 2009)

Vía sexual	%	Vía sanguínea	%	Perinatal	%	Combinada	%	Se desconoce ^a	%
HSH	45.9	Transfusión	3.0	Perinatal	2.3	UDI-HSH	0.3	Desconocida	35
Heterosexual	46.6	Hemofílicos	0.4						
		Donadores	0.5						
		UDI	1.1						
		Ocupacional	<0.1						
Total	92.5	4.9		2.3		0.3		35	

^a No se incluye en los cálculos del cálculo de las restantes categorías

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres

UDI: Usuarios de drogas inyectables

DISEÑO METODOLÓGICO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio longitudinal prospectivo descriptivo de una cohorte de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER); el periodo de estudio fue del 5 de agosto de 2013 al 5 de febrero de 2014.

ÁMBITO DE ESTUDIO

Servicio de Neumología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), Servicio de Tuberculosis y Unidad de Cuidados Intensivos. Este instituto presta servicios de atención médica de tercer nivel especializado en padecimientos del aparato respiratorio, con ámbito de competencia en todo el territorio nacional. El servicio de Neumología Clínica (pabellón 4) es en el que se ingresa preferentemente a los pacientes con diagnóstico de infección crónica por VIH/SIDA; está dividido en dos áreas (norte y sur), con un total de 31 camas, repartidas en las dos áreas.

El área sur está destinada a pacientes de género femenino y la norte a pacientes masculinos, sin embargo, debido a que son estos últimos los que representan el mayor porcentaje de pacientes con el diagnóstico referido, y en pocas ocasiones se tienen ingresadas pacientes del género femenino, el ala sur también recibe a estos pacientes, asignado a las mujeres, cuando las hay, a las camas designadas para aislamiento.

POBLACIÓN

- **Criterios de inclusión:** Pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por VIH/SIDA hospitalizados en el INER.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes menores de 18 años. Pacientes que no cuenten con el diagnóstico de infección crónica por VIH/SIDA.

FUENTES PARA OBTENER LA INFORMACIÓN

La información buscada consistió en el número y la identidad de los medicamentos prescritos, la dosis y vía de administración indicada, horario indicado y horario en que fue administrado, así como la omisión de la administración, en su caso, la dosis y vía como se administró el medicamento, así como los efectos que los medicamentos tuvieron en el paciente y la evolución del padecimiento.

- **Expediente clínico, Hojas de enfermería y Hojas de indicaciones médicas:** Revisión de la historia clínica de los pacientes, registrando: Datos antropométricos y demográficos, antecedentes personales y familiares relevantes, resultados de laboratorio y gabinete, diagnóstico clínico, tratamiento actual, historia de la farmacoterapia y/o tratamientos previos, historia de alergias; se empleó el Formato de Perfil Farmacoterapéutico de la Unidad de Farmacia Hospitalaria del INER (Anexo 1).
- **Entrevista con el paciente y/o cuidador:** Información adicional que pudiera ser necesaria para profundizar de los errores de medicación, los problemas relacionados a los medicamentos y las reacciones adversas a medicamentos, o bien para establecer la orientación que tomará la intervención farmacéutica.

- **Base de datos Micromedex®:** Se empleó para identificar y clasificar las interacciones farmacológicas de los medicamentos empleados de forma concomitante para cada paciente, de acuerdo a la gravedad (Cuadro 6), así como algunas consideraciones específicas para el manejo de los medicamentos (interacciones con alimentos, interferencia con pruebas de laboratorio, incompatibilidades con medios de dilución), consecuencias clínicas de las interacciones y recomendaciones para su manejo.

Cuadro 6.- Categoría de interacciones farmacológicas de la base Micromedex ®

Categoría	Significado
Contraindicada	Los medicamentos están contraindicados para su uso simultáneo
Grave	Puede causar la muerte u otro daño permanente al paciente y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves
Moderada	Puede agravar el estado clínico del paciente y/o requerir terapia adicional, hospitalización o prolongación de los días de hospitalización
Menor	Los efectos clínicos son sumamente leves, las consecuencias pueden ser molestas o incluso imperceptibles; en general no requieren una alteración importante de la terapia.

Toda la información fue almacenada en una base de datos elaborada en el programa Excel; con dicha información se procedió a clasificar y cuantificar las variables de estudio, calculando promedio y desviación estándar, para la posterior elaboración de tablas y su análisis.

FASES DEL SEGUIMIENTO

1. **Primera entrevista:** Ésta se realizó durante el pase de visita, donde el médico da a conocer el caso e informa sobre el padecimiento, datos demográficos del paciente y el plan terapéutico que ha decidido implementar. En este punto, se le informó al paciente sobre las funciones del farmacéutico y se comenzó a elaborar el Perfil Farmacoterapéutico.
2. **Estado de situación:** Se elaboró con los datos aportados en el pase de visita y con las *Fuentes para obtener la información*.
3. **Fase de estudio:** Se revisó la bibliografía disponible y la base de datos Micromedex® para establecer la idoneidad de la prescripción médica e identificar los EM que ocurrieron en las otras partes del proceso.
4. **Fase de evaluación:** Se relacionaron los EM con el estado de situación, para establecer si el paciente presentaba o no algún acontecimiento adverso que se relacionara con los medicamentos, ya sea real o potencial.
5. **Fase de intervención:** Se diseñó el plan de actuación dependiendo de la naturaleza del problema encontrado (informar al médico sobre la pertinencia de cambiar un medicamento prescrito, por presentar una interacción grave con otro medicamento, la sugerencia de realizar algún estudio para monitorear la aparición de un RAM, reforzar con el personal de enfermería la importancia de respetar los tiempos de administración de los medicamentos, trabajar la educación al paciente y al cuidador, entre otros), con base en la evidencia científica disponible.
6. **Nuevo estado de situación:** Se elaboró continuamente, con la información obtenida en el pase de visita diario y las *Fuentes para obtener la información*.

CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN

Se empleó la actualización del año 2006 de la Clasificación Ruiz-Jarabo 2000 de los Errores de Medicación, con base en tipo (Cuadro 7).

Cuadro 7.- Actualización de Clasificación Ruiz-Jarabo-2000 de Errores de Medicación por Tipo

1.- Medicamentos erróneo	5.- Forma farmacéutica errónea
No indicado/apropiado para el diagnóstico	6.- Error en el almacenamiento
Alergia previa o efecto adverso similar	7.- Error de
Medicamento inapropiado para el paciente por situación clínica	preparación/manipulación/acondicionamiento
Medicamento contraindicado	8.- Técnica de administración incorrecta
Interacción fármaco-fármaco	9.- Vía de la administración errónea
Interacción medicamento-alimento	10.- Velocidad de administración errónea
Duplicidad terapéutica	11.- Hora de administración errónea
Medicamento innecesario	12.- Paciente equivocado
Administración de medicamento diferente al prescrito	13.- Duración del tratamiento incorrecta
2.- Omisión de dosis o de medicamento	Duración mayor
Falta de prescripción de un medicamento necesario	Duración menor
Omisión de transcripción	14.- Monitorización insuficiente del tratamiento
Omisión de dispensación	Falta de revisión clínica
Omisión en la administración	Falta de controles analíticos
3.- Dosis incorrecta	15.- Medicamento deteriorado
Dosis mayor	16.- Falta de adherencia
Dosis menor	17.-Otros
Dosis extra	18.- No aplica
4.- Frecuencia de administración errónea	

CLASIFICACIÓN Y CAUSALIDAD DE SOSPECHAS DE RAM

Se emplea la clasificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos que indica la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia (Cuadro 8). Para la evaluación de la causalidad se utilizó el Algoritmo de Naranjo.

El Algoritmo de Naranjo consiste en una serie de 10 preguntas, cuyas respuestas pueden ser SI, NO o NO SE SABE/NO DISPONIBLE. A cada respuesta se le puede asignar un valor que puede ser -1, 0, 1 y 2. Se suman los valores obtenidos en cada respuesta y con el resultado se establece la clasificación de la causalidad de la RAM en Posible (1-4 puntos), Probable (5-8 puntos), Cierta (9-13 puntos) y Dudosa/Inclasificable (Cero puntos o menos) (Anexo 2).

Cuadro 8.- Clasificación de las sospechas de RAM de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012

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

CODIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS

Las especialidades farmacéuticas involucradas en EM y en interacciones medicamentosas fueron clasificadas de acuerdo a la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC), recomendada por la Organización Mundial de la Salud, en subgrupos terapéuticos (segundo nivel).

RECURSOS

Los proporcionados por el Instituto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

POBLACIÓN ESTUDIADA

Se tuvo un total de 104 pacientes en este estudio. De estos, 91 (87.5%) del género masculino y 13 (12.5%) del género femenino, coincidiendo con las estadísticas nacionales y mundiales, en donde se observa un marcado predominio de la infección en pacientes masculinos. El promedio de edad de la población fue de 35.5 años, con un rango de 22 a 64 años. Esta cifra se ajusta al rango de edad señalado por CENSIDA como el de mayor prevalencia para la infección por VIH dentro de la población mexicana (15 a 49 años)⁴⁶. Este rango se conservó para la población masculina, cuyo promedio de edad fue de 36 años mientras que para la población femenina el promedio de edad fue de 37.2 con rango de 23 a 58 años. Un total de 83 pacientes estuvieron hospitalizados en el Servicio de Neumología Clínica, 12 en el Servicio de Tuberculosis, mientras que 9 transcurrieron su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

El tiempo de hospitalización fue en promedio de 23 días, con un rango de 2 a 104 días, correspondiendo el menor tiempo a un paciente que falleció en su segundo día de estancia hospitalaria. Se tuvo un total de 19 defunciones (18.3%); todos los pacientes ingresados en la unidad de Cuidados Intensivos fallecieron. El número máximo de medicamentos concomitantes durante la hospitalización osciló entre 3 y 18 medicamentos, con un promedio de 10 medicamentos. El sujeto con mayor número de medicamentos siendo administrados de manera concomitante fue el paciente con más días de estancia; se trató de un paciente masculino de 27 años con diagnóstico de infección diseminada por *M. avium-Complex* multirresistente.

Tabla 2.- Características de la población

	Número de pacientes	Promedio de edad (años)	Rango de edad (años)
Hombres	91 (87.5%)	36	22 - 64
Mujeres	13 (12.5%)	37.2	23 - 58
Total	104	35.5	22 - 64
		Promedio	Rango
Días de hospitalización		23	2 - 104
Número máximo de medicamentos indicados de forma concomitante		10	4 - 18
Defunciones		19 (18.3%)	
Pacientes sin diagnóstico al ingreso		69 (66.3%)	
Pacientes con tratamiento antirretroviral durante hospitalización		64 (61.5%)	
	Pacientes de acuerdo al estadio		
A		0/0%	
B		1/B1, 4/B3 (4.8%)	
C		99/C3 (95.2%)	

De la población estudiada, 69 pacientes (66.3%) no contaban con diagnóstico de infección por VIH/SIDA al momento de su ingreso y fueron diagnosticados mediante prueba rápida, confirmada mediante Western-Blot, tal como se indica en la NOM-010-SSA-2010; en este grupo la mortalidad fue de 18.8% (13 pacientes) siendo la causa de muerte de en todos los casos alguna infección oportunista. Tanto a los pacientes recién diagnosticados como a aquellos que ya contaban con diagnóstico se les realizó la cuantificación de linfocitos CD4+ y cuantificación de carga viral plasmática para estratificar el estado de la infección, obteniendo que 99 (95.2%) de los pacientes se encontraban en estado C3 de acuerdo a los criterios de la CDC, 3 pacientes se estratificaron como estado B3 y únicamente un paciente se encontraba en estadio B1 (ver Cuadro 2).

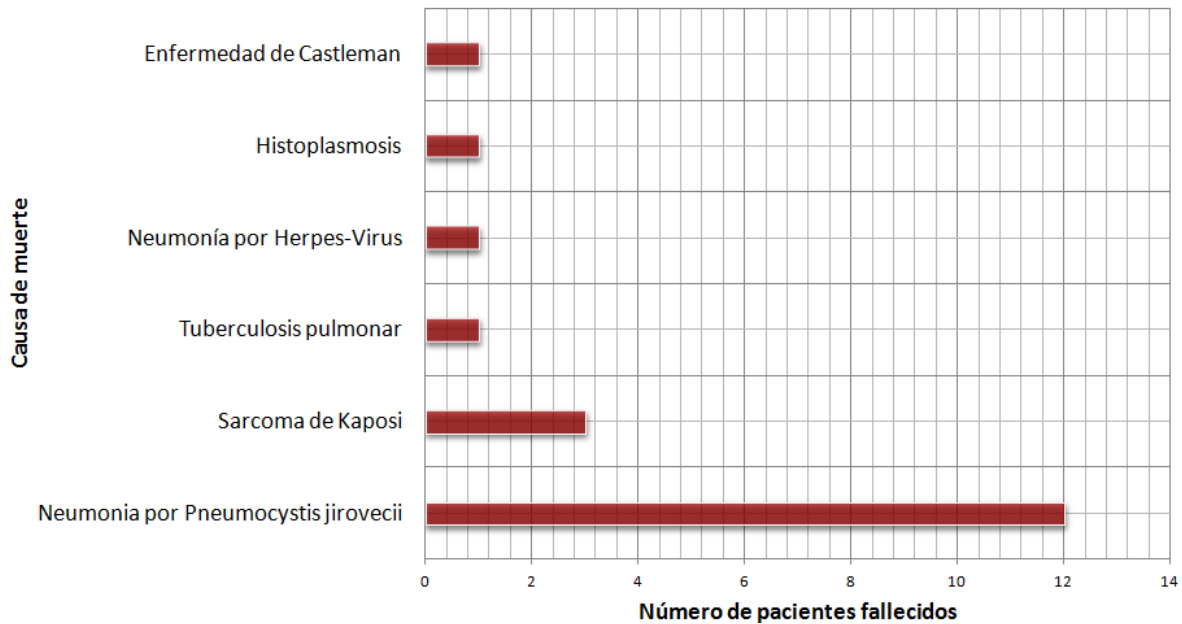


Figura 12.- Número de pacientes fallecidos y su causa de muerte.

Solamente 64 pacientes (61.5%) recibieron algún esquema de tratamiento antirretroviral durante la hospitalización, mientras que 40 transcurrieron su estancia hospitalaria sin recibir tratamiento para la infección por VIH. Esto debido a que se acordó no iniciar tratamiento en algunos pacientes debido a que esto elevaría el número de medicamentos y a que, para el caso de aquellos pacientes con diagnóstico de tuberculosis, las guías recomiendan posponer el inicio del tratamiento antirretroviral hasta que el cuadro tuberculoso sea resuelto (21 pacientes con diagnóstico de tuberculosis).

En cuanto a los diagnósticos y comorbilidades, se encontró que todos los pacientes presentaron padecimientos de etiología microbiana, siendo infecciones bacterianas y micóticas las más frecuentes, seguido de infecciones virales, que corresponden principalmente a infecciones oportunistas, adquiridas debido a la supresión inmunológica propia del estado de SIDA, o bien exacerbadas debido a éste; así mismo, se observaron infecciones por más de un agente patógeno en un mismo paciente, teniendo 33 pacientes que presentaron coinfección, y 71 con

infección por un solo agente etiológico diagnosticada durante el periodo de hospitalización. (Figura 12).

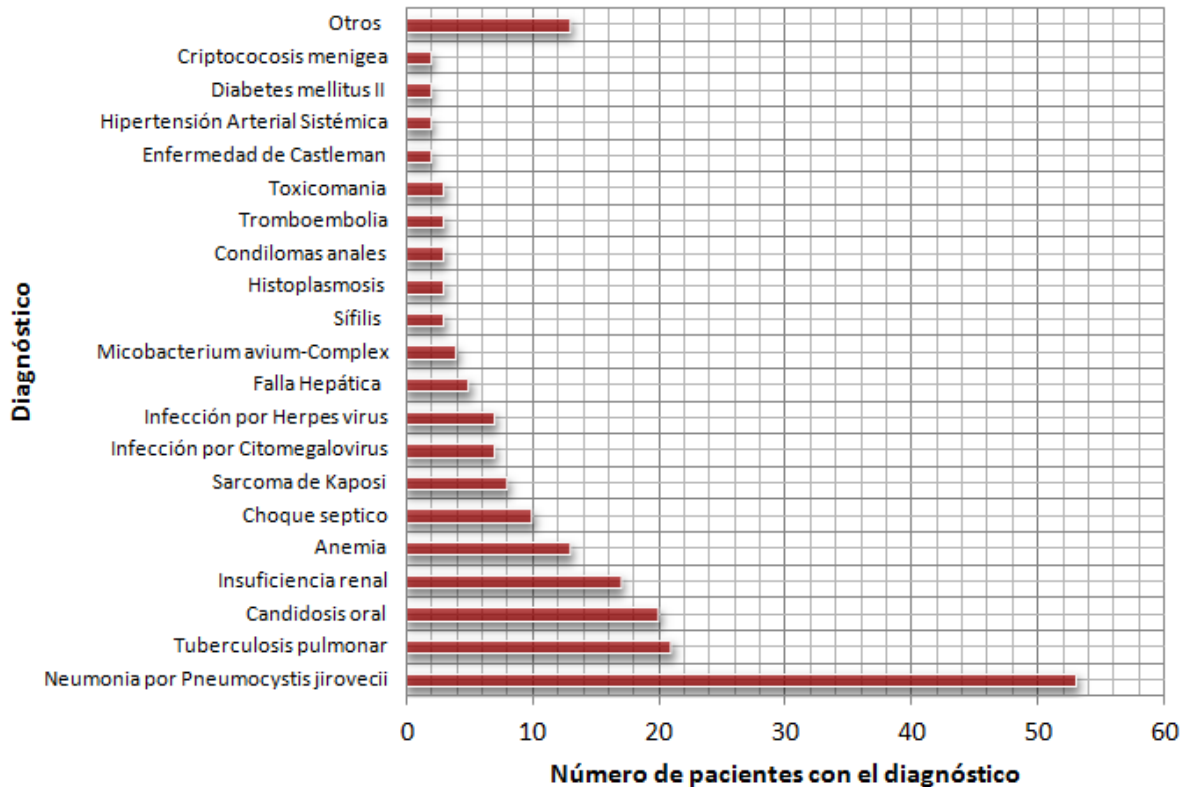


Figura 13.- Comorbilidades de la población estudiada. Otros: Infección de vías urinarias, Linfoma de Burkitt, Esofagitis, Hepatitis C, Linfoma no Hodgkin, Derrame pleural, Coccidioidomicosis, Enfermedad ácido-péptica, Síndrome de Sturge-Weber, Influenza, Escabiasis, Depresión mayor, Síndrome dislipidémico, Aspergilosis pulmonar invasiva.

Se observó un elevado predominio de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, presentándose en 53 pacientes. Este padecimiento es considerado una enfermedad definitoria de SIDA y está reportada como la infección oportunista de mayor frecuencia, siendo también la de mayor incidencia con la que debutan los pacientes³⁵. Esta infección se presentó en 29 de los pacientes que desconocían su diagnóstico (42% de este grupo); esto es importante debido a que las estadísticas mundiales estiman que del 30 al 40% de los individuos desconocen que son portadores del VIH a nivel mundial y cuando son diagnosticados la infección ya ha

deteriorado de manera importante su calidad de vida, constituyendo la principal causa de morbilidad. Así mismo, entre la población estudiada también representó la principal causa de mortalidad, con 12 fallecimientos por esta causa.

El segundo padecimiento en frecuencia fue tuberculosis, un padecimiento que se manifiesta típicamente en pacientes mayores³⁸, sin embargo en la población de estudio se presentó en pacientes aun jóvenes, (rango de edad de 23 a 41 años) debido al deterioro inmunológico provocado por infección. La totalidad de los casos se trataron de tuberculosis de origen pulmonar.

Se encontraron además neoplasias oportunistas (Sarcoma de Kaposi, Linfoma no Hodking), siendo la de mayor frecuencia (8 casos) el Sarcoma de Kaposi (SK), un tumor de tejido conectivo que, si bien es cierto se trata de una neoplasia, es desencadenado por la infección por Herpes Virus Tipo 8, de manera que se relaciona también a un enfermedad de etiología microbiana³⁶. Solamente 2 de los pacientes afectados por SK recibieron tratamiento antineoplásico durante su estancia hospitalaria, debido a la extensa diseminación del tumor, el resto de los casos fueron manejados ambulatoriamente, por tratarse de casos no diseminados; no obstante fue la causa de 3 fallecimientos. El Linfoma no Hodking se presentó sólo en un paciente. También se tuvieron 2 casos de Enfermedad de Castleman, un desorden linfoproliferativo, que en últimas fechas ha sido asociado a la infección crónica por VIH⁴⁸; uno de los casos fue fatal.

En ninguno de los pacientes se diagnosticaron padecimientos de etiología parasitaria; sin embargo, debe considerarse que, al tratarse de un hospital que atiende padecimientos respiratorios, el manejo que se da a los pacientes está dirigido a identificar padecimientos de este tipo, por lo que no se realiza la búsqueda intencionada de patógenos parasitarios, aunado al hecho de que los parásitos son sólo patógenos ocasionales en personas con infección crónica por VIH y en raras ocasiones producen enfermedades que puedan comprometer importantemente la calidad de vida de estos pacientes³⁴. No se indagó en la vía de

transmisión por la cual los pacientes contrajeron el VIH, por tratarse de un asunto de índole personal y que no arrojaría información relevante para los fines perseguidos en este estudio.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Tipo de Error de Medicación

Se identificaron 1365 EM, con los cuales se tiene un promedio de 13.1 EM por paciente. Los EM detectados pertenecieron a 8 de las 18 categorías de la actualización de la clasificación por Tipo de Ruiz-Jarabo-2000 (Tabla 3), con sus correspondientes subclasificaciones (Figura 13).

Tabla 3.- Frecuencia de Errores de medicación por tipo

Categoría del error	Frecuencia (%)
Medicamento Erróneo	796 (58.3)
Omisión de dosis o de medicamento	264 (19.3)
Dosis incorrecta	121 (8.9)
Frecuencia de administración incorrecta	46 (3.4)
Error en la elección de la vía de administración	70 (5.1)
Hora de administración errónea	24 (1.8)
Monitorización insuficiente	31 (2.3)
Falta de adherencia	13 (0.9)
Total	1365

Aunque la actualización en la clasificación de Ruiz-Jarabo-2000 fue diseñada para la elaboración de reportes de EM y comprende además de la categorización por *Tipo* y *Consecuencia del error*, las categorías de *Proceso en la cadena de utilización de medicamentos* y *Causas de error*, fue útil para caracterizar los EM encontrados en este estudio y su relevancia.

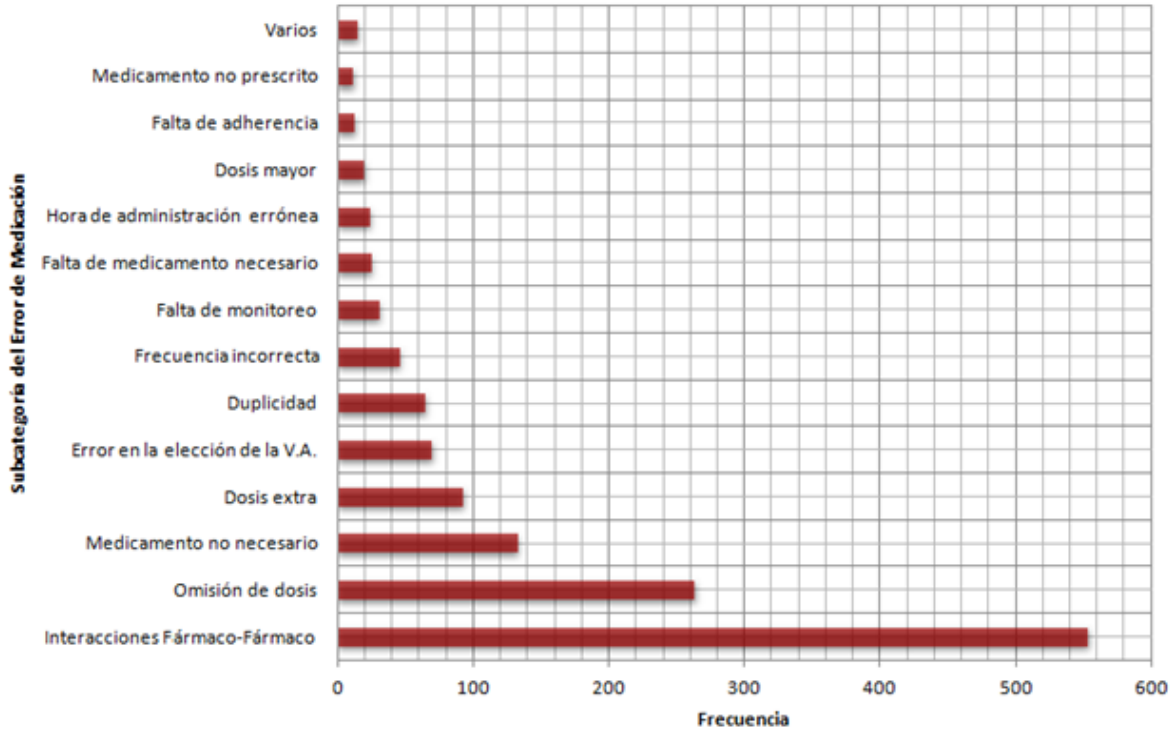


Figura 14.- Frecuencia de EM por subcategoría. Varios: Dosis menor (8), Inapropiado para el diagnóstico (6), Alergia previa (1).

El mayor porcentaje de EM se agrupó dentro de la categoría de Medicamento Erróneo (58.3%), los cuales, a excepción de la subcategoría Administración de un medicamento no prescrito (12 eventos) son derivados exclusivamente de las prescripciones realizadas por el personal médico. Este hallazgo pone en evidencia la necesidad de la validación de la prescripción médica, la cual está incluida como una de las actividades más importantes que debe realizar el personal farmacéutico de acuerdo al Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria; no obstante, contrario a lo que señala dicho modelo, el proceso de validación debería realizarse entonces, en el momento mismo en que se realiza la prescripción, con el objetivo de que las discrepancias entre el criterio del médico y el farmacéutico sean resueltas de mutuo acuerdo y en el menor tiempo posible, convirtiendo a la prescripción en una labor incluyente de las funciones del farmacéutico; de esta manera se podrían evitar errores de interpretación o debidos a la falta de información que el propio

farmacéutico pueda cometer si no conoce el contexto completo que involucra al paciente y su patología.

El EM que se encontró con mayor frecuencia fue Interacciones medicamento-medicamento (554 eventos); de acuerdo a la clasificación empleada, en este tipo de error también se incluyeron las incompatibilidades. Se detectaron 240 interacciones moderadas, 285 interacciones de carácter severo y 16 contraindicadas, mientras que se encontraron 14 incompatibilidades. Con respecto a las moderadas y severas, se procedió a realizar las recomendaciones apropiadas al personal médico, de acuerdo a lo indicado en la literatura, para evitar la ocurrencia de la interacción o para detectar su aparición de manera oportuna y actuar en consecuencia (*i.e.* monitorización electrocardiográfica en pacientes empleando medicamentos que prolongan el intervalo QT). En el caso de las interacciones contraindicadas se procedió a sugerir la retirada de alguno de los fármacos implicados, con base en la evaluación de la necesidad de estos en el paciente, en caso de que la retirada de un medicamento no fuera posible se procedió a realizar un monitoreo estrecho para detectar la aparición del resultado de la interacción.

En este estudio no se observaron efectos atribuibles al resultado de interacciones farmacológicas, debido en parte a las medidas implementadas para evitar su ocurrencia. Al margen de lo anterior, la detección de interacciones adversas potenciales representa la actividad que más contribuye a la optimización de la farmacoterapia y cuyos resultados se observan en el paciente, al evitar riesgos potenciales⁴⁹.

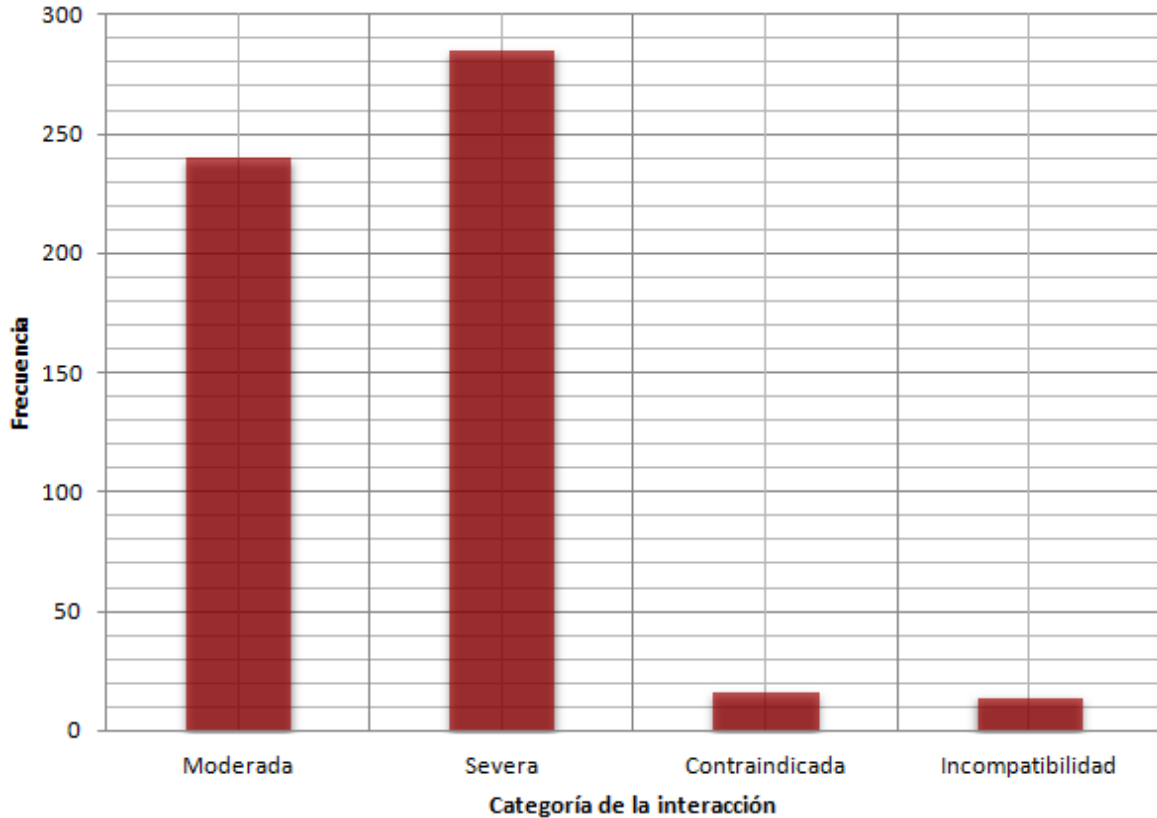


Figura 15.- Frecuencia de las interacciones fármaco-fármaco detectadas.

Las interacciones sean moderadas, severas o contraindicadas, constituyen una causa importante de morbilidad e incluso mortalidad⁴⁹; sin embargo, sus consecuencias son fuertemente susceptibles de ser confundidas como parte de la evolución natural de un determinado padecimiento, por lo que el personal médico frecuentemente les resta importancia³⁹; cabe mencionar que el hecho de que dos medicamentos presenten una interacción conocida y reportada con anterioridad no indica que necesariamente ésta se presente en un paciente que utiliza ambos medicamentos concomitantemente, pues la presencia del efecto de una interacción dada está influenciada por factores como el tiempo de administración conjunta de ambos medicamentos, por la administración de otros medicamentos que potencien su acción o que la disminuyan, por un padecimiento subyacente, entre otros factores, como la propia idiosincrasia del individuo^{1,2,49}. Debido a esto, cualquier alteración observada en un paciente no debería ser atribuida de manera absoluta al resultado de una interacción farmacológica, sino que, al igual que

sucede con las RAM, se debería asignar una categoría probabilística con base en la evidencia disponible. Al tratarse del EM más frecuente, se evidencia que este es uno de los puntos sobre los que deben incidir preferentemente las acciones del personal farmacéutico para minimizar los riesgos asociados a la medicación.

El resultado potencial de las interacciones encontradas se agrupó en 8 consecuencias distintas, siendo el más frecuente el aumento de la concentración plasmática de uno de los fármacos involucrados (166 eventos). Esta reacción es provocada por fármacos inhibidores enzimáticos, en su mayoría antimicrobianos, como los antimicrobianos claritromicina y fluconazol o el antirretroviral ritonavir, frecuentemente usados en pacientes con infección crónica por VIH^{29,38}. El resultado último de este tipo de interacción es la posibilidad de que uno de los fármacos alcance concentraciones tóxicas en sangre o se observe un efecto farmacológico aumentado (toxicidad renal por azitromicina al emplearse con furosemida y hemorragia por anticoagulantes al usarse conjuntamente con AINE, respectivamente)³⁹. La prolongación de segmento QT fue la segunda consecuencia potencial más común debido a interacción con fármacos (159 eventos); la monitorización de esta interacción es muy importante dadas las consecuencias que puede tener, que van desde el síncope, hasta la fibrilación ventricular y, en una quinta parte de los pacientes en los que se presenta puede causar muerte súbita⁵⁰. El decremento de la concentración y efecto de uno de los fármacos involucrados (107 eventos), que se da como resultado de la utilización de algún inductor enzimático, compromete la efectividad del tratamiento instaurado, lo cual puede provocar que el tiempo de hospitalización se prolongue, retrasando la mejoría del paciente⁴⁹. La nefrotoxicidad generada por la administración conjunta de fármacos nefrotóxicos (58 eventos) es particularmente importante debido a la consecuencia que este efecto tiene en la calidad de vida de los pacientes, pues puede llegar a ser permanente en algunos casos; así mismo, al verse modificada la función renal, también se ven modificados los parámetros farmacocinéticos de algunos fármacos, principalmente, la eliminación, necesiéndose ajustes adicionales para éstos a fin de evitar que se alcancen concentraciones sanguíneas tóxicas^{39,52}.

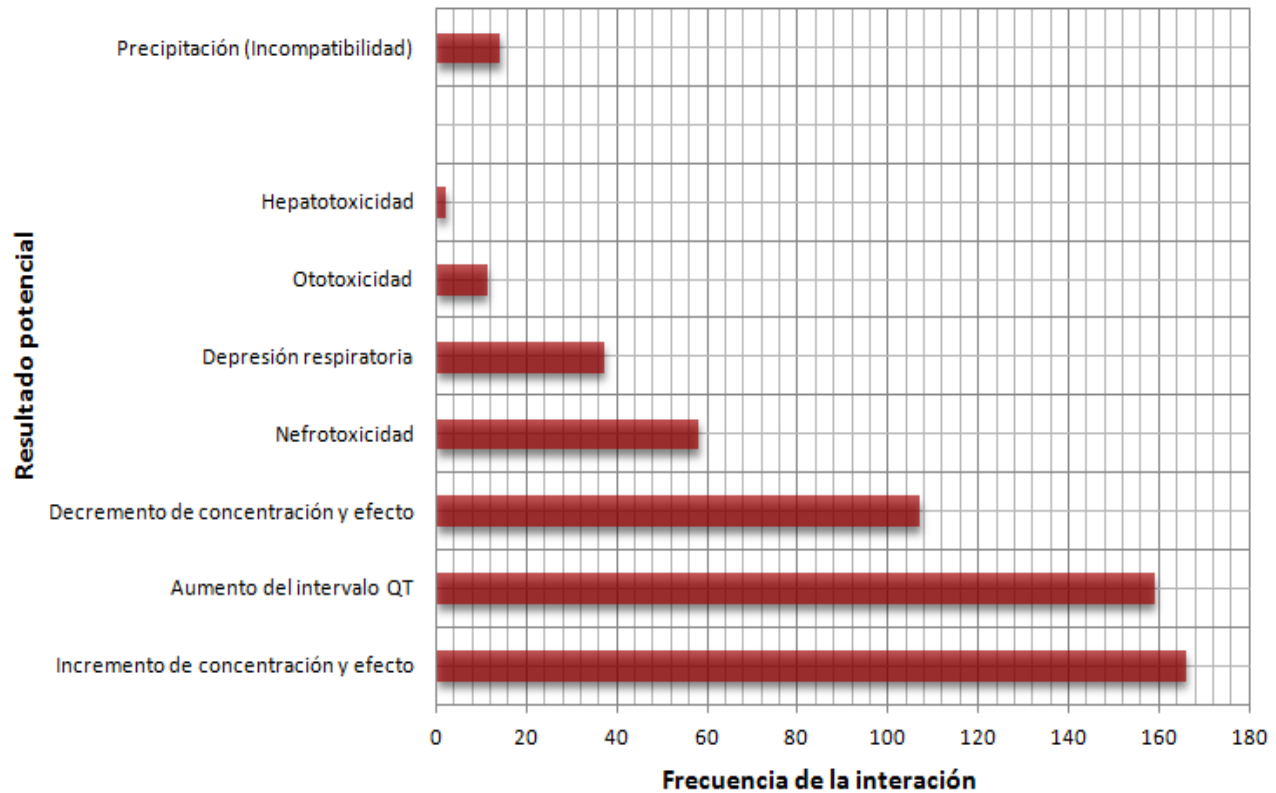


Figura 16.- Resultado potencial de las interacciones fármaco-fármaco.

Las incompatibilidades representaron 2.5% de los EM detectados (14 incidentes), correspondiendo únicamente a dos situaciones distintas: incompatibilidad entre el fármaco y el diluyente empleado para su reconstitución, como sucede con el antimicótico anfotericina B convencional, que fue prescrito para diluirse en solución salina isotónica, en la cual precipita, y a la precipitación *in vivo* que sigue a la administración del fármaco y otra sustancia, como sucede con el antibiótico ceftriaxona, que precipita intravascularmente cuando al paciente se le infunden soluciones que contengan calcio, como la solución Hartmann o el gluconato de calcio. Aunque en este último caso existe aún controversia dado que no existen casos de precipitación de ceftriaxona en adultos, un comunicado de la FDA de 2007 sugiere evitar la utilización de este antibiótico con otros compuestos que contengan calcio, con base en que la incompatibilidad es teóricamente posible⁵¹,

por lo cual fue considerada para este estudio. Ninguna de estos EM llegó al paciente, pues fueron detectados antes de que el personal de enfermería acatará la prescripción.

El segundo EM en frecuencia fue la omisión de la administración de una dosis de un medicamento prescrito (264 incidentes, 19.3%). Este error se circunscribe a las labores del personal de enfermería, pues es esta parte del equipo de salud la que se ocupa de la administración de los medicamentos a los pacientes hospitalizados. Las consecuencias de este tipo de error afectan la efectividad de la farmacoterapia, ya que prolongan el tiempo en que el fármaco alcanza las concentraciones efectivas en esquemas largos⁴⁹. Para el caso particular de los esquemas con antimicrobianos, la omisión de las dosis favorece la aparición de mutaciones de resistencia, pues un lapso de tiempo en que las concentraciones de antimicrobiano disminuyen le permite al microorganismo adaptarse a la presión selectiva que actúa sobre él, tal como sucede con el tratamiento antirretroviral, en el que la aparición de resistencia supone el cambio a esquemas más agresivos con mayor número de reacciones adversas; por otro lado, la omisión de dosis prolonga la estancia hospitalaria, al ser necesario el cumplimiento completo del esquema para el egreso del paciente². De acuerdo a lo observado se propone que este EM fue tan frecuente debido a la elevada carga de trabajo que tiene el personal de enfermería al tener que atender pacientes con un elevado número de medicamentos y sometidos a intervenciones complejas, como la ventilación mecánica invasiva, que exige cuidados intensivos y que en ocasiones no es posible brindarles por el alto número de pacientes que atienden en una misma jornada.

La administración de medicamentos no necesarios se encontró representando 9.7% de los EM del estudio (133 eventos). Este tipo de error supone el empleo de un medicamento que no es útil para mejorar el estado de salud del paciente, por lo que su impacto resulta ser de carácter económico pues representa un gasto innecesario para el hospital^{3,5}; al mismo tiempo, la administración de estos

medicamentos aumenta el trabajo del personal de enfermería, especialmente para aquellos medicamentos que se administran por vía intravenosa, que ocupan tiempo al prepararlos y administrarlos. Aunado a ello, estos medicamentos pueden presentar interacciones potenciales con otros que sí son necesarios. En su mayoría estos errores se debieron a la prescripción de inhibidores de la secreción gástrica: omeprazol y ranitidina (78 incidentes), inhibidor de la bomba de protones y antagonista H₂, respectivamente, en pacientes que no cumplían con los criterios para iniciar tratamiento gastroprotector; la gastroprotección está indicada para evitar el sangrado gástrico por estrés en pacientes que no toleran la vía oral⁵², sin embargo en estos pacientes la vía oral se encontraba accesible y toleraban tanto alimentos como medicamentos. En estos casos se observaron también interacciones, pues el omeprazol es un inhibidor enzimático que aumenta el nivel y efecto de otros fármacos y la ranitidina afecta importantemente la absorción de antirretrovirales, como atazanavir^{43,44}. Por otro lado, la administración de anticoagulantes con fines de trombopprofilaxis en pacientes sin criterios de uso, ya que podían deambular, constituyó 34 de los errores de este tipo; se puso especial atención en el seguimiento de este tipo de EM pues los anticoagulantes se encuentran dentro del grupo de medicamentos de alto riesgo, con alto potencial de causar daño al paciente, incluso cuando se utilizan correctamente; así mismo, tienen el potencial de interactuar con otros fármacos⁵². El grupo de fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), representó 12 de los EM de este tipo, éstos fueron prescritos para el manejo de dolor y fiebre en pacientes que no presentaban ninguno de estos síntomas. El metronidazol fue prescrito para el tratamiento de infección por *Clostridium difficile*, en pacientes que no contaban con diagnóstico, ni signos clínicos que sugirieran la existencia de infección por este patógeno.

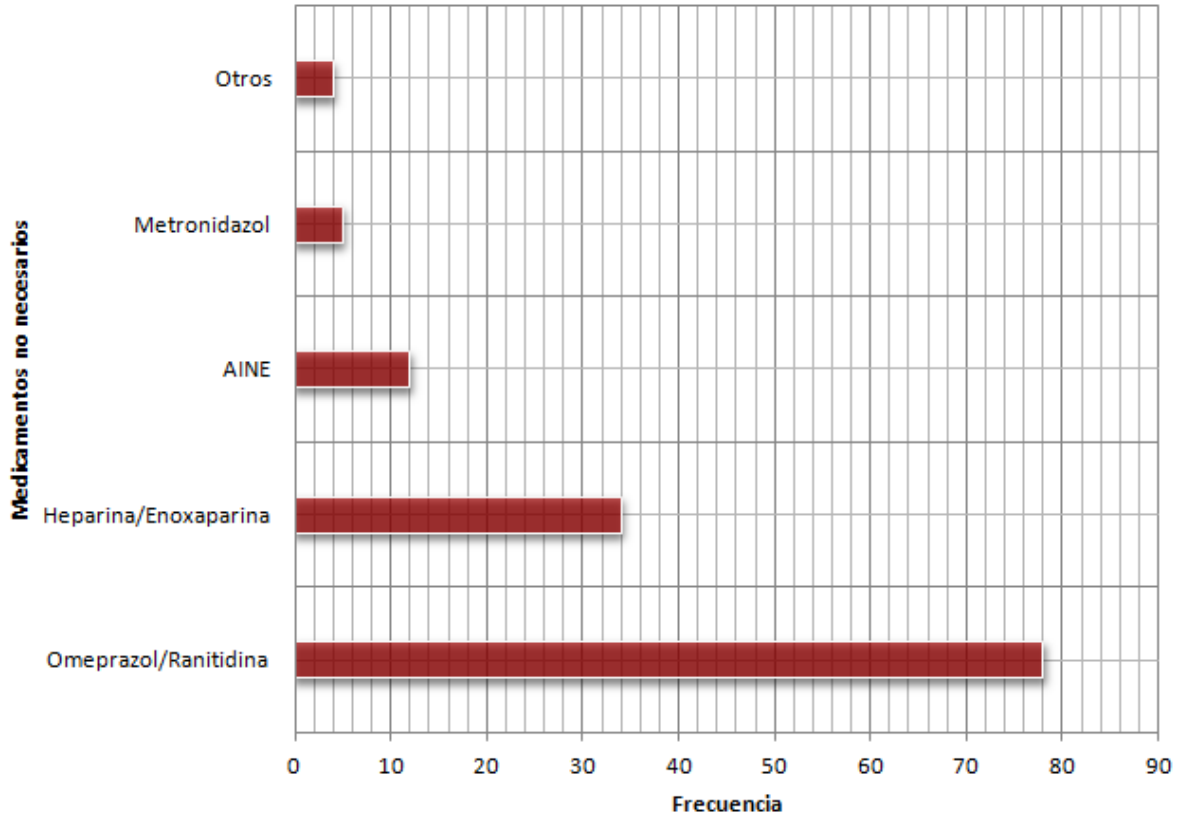


Figura 17.- Medicamentos no necesarios. Otros: Alprazolam (3), fenitoína (1), butilhioscina (1), Oseltamivir (1).

En 93 casos se identificó la administración de una dosis extra de un medicamento. Este error puede conducir a la elevación de la concentración plasmática del fármaco a un nivel tóxico^{2,3}. Tal es el caso del paracetamol; en este fármaco, los efectos tóxicos sobre el hígado pueden verse alcanzarse cuando se administran dosis superiores a los 4 g dentro de un periodo de 24 horas. El paracetamol generalmente se prescribe en dosis de 1 g cada 8 horas (3 g/24 h), por lo que una dosis extra estaría próxima a la concentración potencialmente tóxica; no obstante, en algunos individuos se ha visto que los efectos sobre el hígado se presentan incluso a dosis de 3 g⁵³. Uno de los casos correspondió a un paciente que recibió 4 g de paracetamol en un periodo de 6 horas. Se requirió monitoreo estrecho de ese paciente para verificar que no presentara daño hepático.

La duplicidad terapéutica representó 65 incidentes del total de EM (Tabla 4). Este error consiste en la utilización de dos medicamentos con una acción terapéutica común para tratar un mismo problema de salud, la consecuencia de esto es el empleo de un mayor número de medicamentos, sin que represente una mayor eficacia en el tratamiento del padecimiento^{2,3}; así mismo, implica un mayor consumo de recursos del hospital. La duplicidad que se tuvo con mayor frecuencia fue paracetamol-ketorolaco, para el tratamiento del dolor, seguido de ranitidina-omeprazol, empleados como profilácticos del sangrado gástrico por estrés. Se identificó la duplicidad entre Moxifloxacino/Clarithromicina, empleándose de manera conjunta como profilaxis, siendo que estos dos fármacos cubren el mismo espectro de acción antimicrobiana. Para el caso de la duplicidad por prednisona-metilprednisolona y metilprednisolona-hidrocloridato, el efecto de este error se ve no solamente en el aspecto económico, sino también en el paciente, pues los efectos tóxicos de los glucocorticoides pueden verse potenciados por acción de esta duplicidad; ninguno de los pacientes presentó efectos de toxicidad por glucocorticoides⁵³, debido a que el tiempo de exposición a éstos fue no mayor a 15 días.

Tabla 4.- Duplicidad de medicamentos

Duplicidad	Frecuencia
Paracetamol/Ketorolaco	15
Ranitidina/Omeprazol	11
Prednisona/Metilprednisolona	9
Moxifloxacino/Clarithromicina	8
Metilprednisolona/Hidrocloridato	7
Paracetamol/Metamizol	5
Ondansetrón/Metoclopramida	5
Tramadol/Morfina	3
Loracepam/Diacepam	2
Atripla ^a /Truvada ^b	1
Total	65

^a **Atripla:** Efavirenz + Tenofovir + Emtricitavina

^b **Truvada:** Tenofovir + Emtricitavina

El error en la elección de la vía de administración fue un error que constituyó el 5.1% (70 incidentes) de los errores identificados. La totalidad es estos incidentes

correspondió a la elección de la vía intravenosa para administrar el fármaco, cuando el paciente toleraba la vía oral. Las recomendaciones indican que se debe usar preferentemente la vía oral cuando las condiciones del paciente así lo permitan, dado que los medicamentos para emplearse en forma intravenosa son más costosos que su versión por vía oral^{2,53}, así mismo, estos últimos emplean menos tiempo para ser administrados y no requieren reconstitución; por otro lado, cuando los medicamentos se administran por vía oral, el paciente, aún en el contexto hospitalario, tiene más control y conocimiento de su medicación, pudiendo incluso exigir la administración de algún medicamento cuando ha ocurrido una omisión.

Aunque la falta de adherencia fue un error que se presentó con baja frecuencia (13 casos, 0.9%), sus consecuencias fueron muy relevantes para los pacientes. La falta de adherencia al tratamiento antirretroviral representó, de manera indirecta la causa de reingreso hospitalario de 4 pacientes, al provocar el fracaso de la terapia y el consecuente desarrollo de infecciones oportunistas que fueron la causa directa del reingreso. Uno de estos pacientes falleció a causa de neumocistosis que, como se ha mencionado, es una infección oportunista muy frecuente en pacientes que han desarrollado SIDA; tomando en cuenta esto, puede afirmarse que la falta de adherencia fue un EM que contribuyó a la muerte del paciente. Por otro lado, debe considerarse que el fracaso de un esquema antirretroviral implica el cambio a otro esquema que, como se ha dicho, resulta más agresivo y con mayor número de reacciones adversas, por otro lado un reingreso hospitalario significa consumo de recursos tanto materiales como humanos en la atención del paciente. El mejoramiento de la adherencia de los pacientes hacia su terapia es una actividad propia del farmacéutico que se realiza a través de la educación al paciente y familiar, la cual también está incluida dentro del Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria. Esta actividad debe ser realizada a todo lo largo de la estancia hospitalaria del paciente, ya que es en el hospital donde el paciente generalmente recibe el primer acercamiento a un determinado tratamiento, de tal modo que cuando éste egrese cuenta éste debe contar con la información

necesaria para comprender la importancia de mantener una adecuada adherencia al tratamiento, así como de las consecuencias que la falta de adherencia pueden tener en su calidad de vida, y así mismo reforzar la información e investigar las razones de la falta de adherencia en pacientes en donde este EM se ha identificado^{41,43}. Esto es particularmente importante en pacientes con tratamientos prolongados, como lo es el tratamiento antirretroviral, que exigen un grado elevado de adherencia y compromiso por parte del paciente. Así, el seguimiento del paciente en el contexto ambulatorio también cobra importancia con el fin de verificar la correcta utilización de los medicamentos e identificar EM y otros problemas relacionados a los medicamentos^{38,43,44}.

Comparando el número de EM encontrados en el último mes de estudio, con el número de errores correspondiente al mes de julio, periodo anterior al inicio de este estudio, se encuentra una reducción de 38.4% en la ocurrencia de éstos; siendo las cifras de 411 EM en el mes de julio y 253 en el periodo comprendido del 6 de enero al 5 de febrero. Este resultado refleja la participación activa del farmacéutico desde un enfoque en la prevención de los errores de medicación para minimizar su aparición, una vez que se han identificado aquellos con elevada frecuencia y los puntos del sistema que han permitido su ocurrencia; así, con base en un análisis de este tipo se llegan a establecer las propuestas de solución, como indicar la necesidad de la doble verificación de las transcripciones de las órdenes médicas y en la revisión de los medicamentos que deben administrarse a los pacientes.

Medicamentos involucrados en Errores de Medicación

Se encontraron un total de 60 medicamentos distintos involucrados en EM que fueron clasificados de acuerdo a la clasificación ATC por grupo terapéutico. Los medicamentos pertenecen a diversos grupos farmacológicos y fueron prescritos por diferentes especialistas. Lo anterior afecta negativamente los resultados en salud, por un deterioro en la calidad de la prescripción, y con ello se aumenta la probabilidad de generar EM.

El grupo involucrado con mayor frecuencia fue el de los fármacos antimicrobianos. Esto se relaciona con que son también el grupo farmacológico con mayor utilización en estos pacientes, dado que se emplean para el tratamiento de las infecciones oportunistas y para la profilaxis contra los patógenos responsables de éstas y otros de origen nosocomial. Además de esto, se ha reportado una alta frecuencia de utilización inadecuada de este tipo de fármacos, es decir, sin apego a las guías de tratamiento de determinadas infecciones y aunado al hecho de que, al ser un grupo químicamente heterogéneo con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas muy variadas, su utilización se vuelve compleja. De esta manera, algunos EM en donde se involucran antimicrobianos, como la omisión de dosis, la prescripción de medicamento innecesario, error en la frecuencia, dosis menor, no se traducen únicamente en daño al paciente, sino también en la generación de cepas resistentes, el cual es un problema que impacta a nivel mundial⁵⁴. Los corticosteroides (clasificación H2), son fármacos que se utilizan de manera empírica en virtud de sus efectos antiinflamatorios³⁴, aunque no representan un alto porcentaje de EM encontrados, destaca su uso contraindicado en pacientes con infecciones micóticas diseminadas y Sarcoma de Kaposi. En los EM estuvieron involucrados medicamentos de alto riesgo (antitrombóticos, anfotericina, anestésicos, opioides), esto sugiere la necesidad de mejorar el manejo de estos fármacos, dada la alta probabilidad de generar daños graves a los pacientes.

Tabla 5.- Grupos farmacológicos involucrados en Errores de Medicación

Agentes	ATC	Frecuencia en EM ^a
Antibacterianos sistémicos	J1	681
Antimicóticos	J2	293
Antivirales sistémicos	J5	237
Corticosteroides sistémicos	H2	110
Antiulcerosos	A2	91
Analgésicos	N2	86
Antimicobacterianos	J4	82
Antitrombóticos	B1	80
Diuréticos	C3	38
Anestésicos	N1	30
Que actúan sobre trastornos funcionales gastrointestinales	A3	26
Antiepilépticos	N3	3
Antieméticos y antinauseosos	A4	3

^a En Interacciones farmacológicas se encuentran involucrados dos fármacos, por lo que contabilizó un evento de EM por cada uno para este caso.

Respecto al uso de medicamentos, el papel del farmacéutico incide en la elaboración de las guías farmacoterapéuticas adecuadas al contexto propio de cada hospital, para la orientación del resto de los profesionales de salud, con la finalidad de minimizar los EM, así como identificar las partes del sistema de utilización de medicamentos que permitieron que los EM ocurrieran^{5,9}.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Se identificaron 10 RAM distintas, que comprendieron un total de 15 casos (Tabla 6). 14 se debieron a fármacos antimicrobianos; siendo 5 de éstas debidas al tratamiento antirretroviral, y el resto a fármacos empleados en la profilaxis o tratamiento de infecciones oportunistas, sobresaliendo la combinación trimetoprim/sulfametoxazol, y el fluconazol, responsables ambos de 2 casos de RAM. Únicamente, tres reacciones fueron moderadas, no requiriendo la retirada del medicamento causante, sino solamente tratamiento para revertir el efecto de la reacción (anemia por el antirretroviral zidovudina y elevación de transaminasas por el antimicótico fluconazol) siendo necesario brindar tratamiento farmacológico.

Las RAM correspondientes a la categoría Leve no fueron tomadas en cuenta en este estudio por carecer de relevancia clínica.

Tabla 6.- Reacciones adversas identificadas

Reacción adversa	Fármacos	Categoría	Casos
Neutropenia	Itraconazol	Severa	1
	Trimetoprim/Sulfametoxazol - Omeprazol		1
Síndrome de Stevens-Johnson	Atripla (Efavirenz)	Severa	1
Trombocitopenia	Ganciclovir	Severa	1
	Trimetoprim/Sulfametoxazol		1
Hepatotoxicidad	Atazanavir/Ritonavir	Severa	1
SIRI ^a	Atripla ^b	Severa	3
Crisis convulsiva	Imipenem	Severa	1
	Anfotericina B		1
Anemia	Zidovudina	Moderada	1
Bloqueo Atrioventricular	Fluconazol	Severa	1
Falta de eficacia	Tramadol	Moderada	1
Elevación de transaminasas	Fluconazol	Moderada	1
Total			15

^a Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica

^b Tenofovir, Emtricitavina, Efavirenz

Las reacciones identificadas se encontraron reportadas en la literatura (con excepción de la falta de eficacia en el manejo del dolor por tramadol) siendo por tanto, reacciones conocidas de los fármacos responsables. Cabe mencionar que para todos ellos, existen otras RAM potenciales que, aunque son de baja incidencia, cobran relevancia cuando se considera la alta frecuencia de prescripción en este grupo de pacientes. Dadas las características de este estudio no fue posible identificar las RAM a largo plazo que presentan los antirretrovirales.

La evaluación de la causalidad de las RAM se vio afectada por la imposibilidad de readministrar el medicamento luego de suspenderlo, debido a la gravedad de

éstas; así mismo, no se determinó la concentración plasmática de los fármacos al momento de presentarse las manifestaciones, debido a que no se contó con los medios para realizarlo. Tampoco fue posible realizar la variación de la dosis de los medicamentos para verificar la modificación de la gravedad de la RAM.

A continuación se presentan las 8 RAM encontradas a manera de casos clínicos.

Caso clínico 1.- Falta de eficacia

Paciente masculino de 24 años. Ingresa al servicio de urgencias por presentar disnea de pequeños esfuerzos, fiebre no cuantificada. En el servicio es interrogado y se solicita prueba rápida para VIH. El diagnóstico es confirmado a su ingreso a hospitalización en el servicio de Neumología Clínica. En la radiología de control se observan micromódulos e imágenes en vidrio despulido sugerentes de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* por lo que se solicita realizar broncoscopia para confirmar el diagnóstico. Para este procedimiento y posterior a él, entre otras medidas se empleó tramadol 100 mg como analgésico. Al finalizar el procedimiento el paciente refiere dolor intenso que persiste en el transcurso del día y no cede a pesar de la administración de nuevas dosis de tramadol, por lo que se comienza a sospechar de falta de eficacia del fármaco.

Los medicamentos prescritos al paciente al momento de presentarse la falta de eficacia se muestran en la tabla 7.

Tabla 7.- Medicación Caso Clínico 1

Fármacos	Posología
Omeprazol	20 mg vía oral cada 24 horas
Salbutamol con bromuro de Ipratropio	Micronebulizaciones cada 8 horas
Ceftriaxona	1g vía intravenosa cada 12 horas
Claritromicina	500 mg vía oral cada 12 horas
Metoclopramida	10 mg vía oral cada 24 horas
Trimetoprim/Sulfametoxazol	160/800 mg intravenosa cada 12 horas
Fluconazol	200mg vía oral cada 24 horas

Ninguno de estos medicamentos posee interacciones que afecten las concentraciones plasmáticas de tramadol o reduzcan su eficacia por otro mecanismo. Así mismo, no se reportó ningún caso de ineficacia del opioide antes o después de este caso, de manera que existen razones para descartar las interacciones o la mala calidad del medicamento como causas de la RAM. Se ha reportado en la literatura la presencia de individuos metabolizadores lentos respecto de la isoforma CYP2D6 del citocromo P-450, responsable de la transformación de tramadol a O-desmetiltramadol⁴⁷, único metabolito activo, el cual es crítico en la actividad analgésica; considerando lo anterior, puede sospecharse que este paciente posea un fenotipo de metabolizador lento para dicha isoforma y esta situación sea la responsable de la ineficacia observada.

Ante esta situación, se decidió emplear ketorolaco a dosis de 30mg por vía intravenosa, observándose disminución significativa del dolor luego de 4 horas de administrado el fármaco. El paciente evolucionó satisfactoriamente, y no requirió ventilación mecánica invasiva. Luego de dos semana de hospitalización fue dado de alta.

El análisis de causalidad a través del algoritmo de Naranjo, al igual que en RAM tardías, presenta dificultades para ser aplicado a la falta de eficacia. Por un lado, la evidencia bibliográfica de una ineficacia está centrada en el fármaco particularmente, no en el medicamento, así cuando la ineficacia esté relacionada a factores de formulación y calidad del producto es probable que no exista información que lo respalde. En la ineficacia terapéutica no es posible establecer mejoría al suspender el medicamento sospechoso ni ésta se relaciona con concentraciones tóxicas del fármaco en sangre. De esta manera, la causalidad define la RAM de este caso como Posible (4 puntos), cuando un análisis objetivo de la evidencia la señalaría como Cierta.

Caso clínico 2.- Crisis convulsiva

Paciente masculino de 23 años con reciente diagnóstico de VIH, ingresa a hospitalización por presentar cuadro febril, para el que recibe tratamiento sintomático y antimicrobiano. En los exámenes de control se identifica anemia sin causa aparente. Por medio de exámenes posteriores se diagnostica Enfermedad de Castleman. Luego de 14 días de estancia hospitalaria, por criterio médico se cambia el esquema antibiótico de ingreso y se añade Meropenem 1g por vía oral cada 8 horas, en la tabla 8 se presentan los medicamentos prescritos.

Tabla 8.- Medicación Caso Clínico 2

Fármacos	Posología
Atripla (Tenofovir, Emtricitavina, Efavirenz)	1 tableta vía oral cada 24 horas
Paracetamol	500 mg vía oral cada 8 horas
Enoxaparina	40 mg vía subcutánea cada 24 horas
Ceftriaxona	1 g vía intravenosa cada 12 horas
Claritromicina	500 mg vía oral cada 12 horas

Al transcurrir 10 días del inicio del tratamiento con meropenem presenta una crisis convulsiva, verificada por el personal de enfermería. Ante la sospecha de una RAM por meropenem, se decide la suspensión del medicamento y se inicia la administración de fenitoína en dosis de 125mg por vía oral cada 8 horas. El paciente evolucionó hacia la mejoría y continúa siendo ingresado cada mes para recibir quimioterapia para tratar la Enfermedad de Castleman.

Los episodios de crisis convulsivas por meropenem han sido reportados ya en la literatura, y se explican por el bloqueo que este fármaco provoca en el receptor GABA_A; este receptor pertenece al sistema GABérgico que modula la actividad excitadora de modo que una disminución en el tono GABAérgico se traduce en aumento de la actividad excitadora. En modelos animales en los que se ha eliminado este sistema se observa un descontrol que termina en crisis convulsivas³⁹. La causalidad de esta reacción de acuerdo al algoritmo de Naranjo

se estableció como Probable (7 puntos), ya que además de los antecedentes reportados en la literatura, se cuenta con una temporalidad razonable para relacionar la administración del fármaco con la presentación de la RAM.

El segundo paciente con un caso de crisis convulsivas, este fue desencadenado por anfotericina B convencional, de reciente diagnóstico de infección crónica por VIH. Esta reacción es conocida entre las manifestaciones neurológicas que puede presentar este fármaco. Sólo se presentó una crisis convulsiva, luego de la cual la anfotericina fue suspendida y no se administraron fármacos anticonvulsivantes. Su causalidad fue Probable.

Caso clínico 3.- Trombocitopenia

Paciente femenina de 58 años, con antecedentes de hipertensión arterial sistema en tratamiento, ingresa por un cuadro diarreico agudo que no cede al uso de medicamentos autorrecetados. Se le da manejo antibiótico y sintomático. Durante su hospitalización se diagnostica VIH y realizan pruebas complementarias, con las que se identifica coriorretinitis por citomegalovirus, para lo cual el médico infectólogo indica iniciar tratamiento con ganciclovir a dosis de 250 mg para infusión continua de 1 hora, cada 4 horas al quinto día de internamiento, y tratamiento antirretroviral (tabla 9). Al cumplir una semana de estancia intrahospitalaria la paciente desarrolla sepsis de etiología fúngica. Para el día 20 se verifican la disminución del conteo plaquetario. Al continuar descendiendo el conteo de plaquetas en los días posteriores se decide iniciar filgrastim 300 µg por vía subcutánea cada 24 horas, un análogo del factor estimulante de colonias de granulocitos, obteniéndose una rápida mejoría en el conteo de trombocitos hasta ubicarse dentro del rango de referencia ($150-400 \times 10^3/\text{mm}^3$)⁵⁶. La paciente evolucionó satisfactoriamente y continúa su tratamiento antirretroviral ambulatoriamente.

Tabla 9.- Medicación Caso Clínico 3

Fármacos	Posología
Omeprazol	40 mg vía oral cada 24 horas
Trimetoprim/Sulfametoxazol	160/800 mg intravenosa cada 8 horas
Lopinavir/ Ritonavir	200/120 mg vía oral cada 12 horas
Claritromicina	500 mg vía oral cada 12 horas
Abacavir	300 mg vía oral cada 12 horas
Paracetamol	500 mg vía oral cada 8 horas
Tenofovir	300 mg vía oral cada 24 horas
Anfotericina B	60 mg vía intravenosa cada 24 horas

El mecanismo a través del cual se ha propuesto que ganciclovir provoca toxicidad hematológica es a través de la inactivación de DNA polimerasa humana de las células mieloides, al acumularse la forma trifosfatada de este fármaco. Al provocar mielosupresión, generalmente se ven afectadas todas las células pertenecientes a este linaje, sin embargo, hasta en un 38% de los casos puede presentarse neutropenia sin afección plaquetaria o bien puede aparecer trombocitopenia, sin disminución del conteo de neutrófilos, como ocurrió en este caso. Por otro lado, un factor que pudo intervenir en la aparición de esta reacción fue la interacción existente entre abacavir y ganciclovir, resultado de la cual la toxicidad hematológica de éste último se ve potenciada. La causalidad de esta reacción quedó establecida como Probable (7puntos), de acuerdo al algoritmo empleado; no se clasificó como Cierta, al no existir readministración positiva del fármaco.

Se presentó un segundo caso de trombocitopenia, que ocurrió en un paciente masculino de 29 años con diagnóstico de criptococosis meníngea, debido a trimetoprim/sulfametoxazol empleado como profilaxis contra infecciones nosocomiales. En este caso, el mecanismo que explica la trombocitopenia es diferente al descrito para ganciclovir. Aun no se ha establecido claramente, pero se han descrito modelos en los que la trombocitopenia está mediada por la formación de anticuerpos antitrombocitos, debido a la presencia de

trimetoprim/sulfametoxazol. La causalidad en este caso también resultó ser Probable (7 puntos).

Caso clínico 4.- Hepatotoxicidad

Paciente masculino de 38 años, diagnosticado con la infección crónica por VIH y con criterios para inicio de tratamiento antirretroviral; se le prescribe un esquema antirretroviral basado en el inhibidor de la proteasa atazanavir, potenciado con ritonavir, en el manejo ambulatorio. Dos meses después de iniciar el tratamiento el paciente comienza a notar cambio de color de su piel, que se torna icterica. Acude a consulta, donde es canalizado a hospitalización para realizar los estudios pertinentes. Los exámenes revelan hiperbilirrubinemia de predominio conjugado, aunque sin aumento de transaminasas y sin evidencia de daño neurológico.

Se establece que se trata de una reacción común del fármaco atazanavir, al no encontrarse causas alternativas que sugirieran un origen distinto del padecimiento. Esta reacción se presenta en un 22-39% de los pacientes que utilizan este fármaco sólo y hasta en un 45% en aquellos que emplean atazanavir potenciado con ritonavir³⁸. El manejo consistió en el cambio del tratamiento antirretroviral por un esquema basado en el inhibidor de la TI no análogo efavirenz. El paciente se recuperó totalmente luego de 7 días de suspendido el atazanavir. Aunque en este paciente no se pusieron en evidencia otros indicios de daño hepático fue necesaria la retirada del medicamento causante. No existen datos disponibles sobre la repercusión que puede tener una elevación persistente de bilirrubina⁴³. La causalidad quedó establecida como Probable (7 puntos).

Caso clínico 5.- Bloqueo Atrioventricular

Paciente masculino de 33 años, con reciente diagnóstico de VIH en clínica particular, que es ingresado por un cuadro neumónico correspondiente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* diagnosticada por criterio radiológico y tinción de Grocott de lavado bronqueoalveolar. El paciente no requiere ventilación mecánica y evoluciona satisfactoriamente con el tratamiento instaurado; no obstante, alrededor de su quinto día de estancia refiere cefalea intensa y mareo constante. Debido al inmunocompromiso que presenta, se sospecha de criptococosis meníngea por *C. neoformans*; diagnóstico que es confirmado más tarde mediante tinción negativa de líquido cefalorraquídeo, obtenido por punción lumbar, y por DACAD (aglutinación en látex de antígeno capsular de *C. neoformans*). Ante este diagnóstico, se inicia anfotericina B convencional y la dosis de fluconazol es modificada de 200mg cada 24 horas (tratamiento profiláctico) a 200 mg cada 8 horas (tabla 10).

Tabla 10.- Medicación Caso Clínico 5

Fármacos	Posología
Ranitidina	50 mg vía intravenosa cada 8 horas
Trimetoprim/Sulfametoxazol	160/800 mg vía oral cada 8 horas
Fluconazol	200 mg vía oral cada 24 horas
Paracetamol	1 g vía oral cada 8 horas
Abacavir	300 mg vía oral cada 12 horas
Azitromicina	500 mg vía oral cada 24 horas
Levofloxacino	500 mg vía oral cada 24 horas
Anfotericina B	60 mg vía intravenosa cada 24 horas

Un día después de la modificación, el paciente refiere dolor intenso y opresivo en tórax, así como dificultad para respirar. Se realiza un electrocardiograma y en el registro electrocardiográfico se hace evidente un bloqueo atrioventricular, que consiste en una interrupción en la conducción eléctrica de aurícula a ventrículo⁵⁷. Ante este hallazgo el médico tratante decide suspender levofloxacino, por tratarse de un fármaco asociado a toxicidad cardiaca, por aumento del intervalo QT.

El aumento en el intervalo QT, o síndrome de QT largo adquirido es provocado principalmente por el uso de fármacos que prolongan la repolarización ventricular. Esta afección puede tener diferentes consecuencias, desde provocar síncope, hasta fibrilación ventricular, que en la quinta parte de los casos resulta mortal. Entre los fármacos que presentan la propiedad de alargar el intervalo QT se encuentran diferentes antiarrítmicos, psicotrópicos, antiparasitarios, antifúngicos y antibacterianos. De estos dos últimos grupos destacan la azitromicina, el levofloxacin, el fluconazol, y la combinación trimetoprim/sulfametoxazol, por ser fármacos usados concomitantemente en este paciente y para los cuales existen reportes aislados en la literatura⁵⁰.

Es más probable que el bloqueo AV se haya debido a un efecto sinérgico de los medicamentos implicados, y potenciado por la elevada dosis de fluconazol, ya que se ha observado que los efectos son dosis dependiente, por otro lado, el fluconazol es un inhibidor enzimático que aumenta las concentraciones plasmáticas de azitromicina, aumentando aún más el riesgo de cardiotoxicidad; así mismo se tiene evidencia de que la administración de más de un medicamento con este tipo de toxicidad representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de eventos cardíacos.

En casos como éste, en los que existe más de un medicamento sospechoso, el análisis de causalidad se ve afectado, al tener que considerar sólo uno de los fármacos implicados en el análisis. Se decidió considerar a fluconazol como el desencadenante de la RAM, por haber ocurrido después del aumento en la dosis prescrita de éste. La causalidad para esta RAM fue Probable (5 puntos).

Caso clínico 6.- Síndrome de Stevens-Johnson

El Síndrome de Stevens-Johnson es una RAM poco frecuente (0.1 - 0.3%), con una mortalidad que va de 30 a 50% de los casos. Sus manifestaciones comprenden el desarrollo de lesiones cutáneas múltiples, de aparición súbita y de

aspecto vesicular que inician en la parte superior del cuerpo y se extienden rápidamente a tronco, brazos y piernas. La patogénesis de este síndrome no ha sido definida completamente, pero se piensa que puede estar involucrada la inmunidad mediada por células o incluso por complejos autoinmunes⁴². Este caso correspondió a un paciente masculino de 27 años, que fue hospitalizado por una neumonía no especificada. Durante su estancia fue sometido a la prueba de VIH, resultando positiva. Fue egresado rápidamente al presentar buena evolución e inició tratamiento antirretroviral con Atripla (Tenofovir, Emtricitavina, Efavirenz), de forma ambulatoria (único tratamiento al alta). Tres días después del alta hospitalaria acude a la consulta externa por presentar lesiones vesiculares en mucosa oral, fiebre y ataque al estado general desde el día anterior. Al reconocerse la rápida progresión de las lesiones hacia tronco, es ingresado a hospitalización. El diagnóstico fue rápidamente establecido al relacionar el cuadro clínico con el uso de efavirenz, el cual fue suspendido. Este fármaco pertenece al grupo de antirretrovirales mayormente implicado en reacciones dermatológicas, que pueden abarcar desde erupciones cutáneas leves hasta el desarrollo del mencionado síndrome y necrosis epidérmica tóxica^{41,42}. La causalidad fue establecida como Probable (7 puntos).

El paciente evolucionó hacia la mejoría luego del retiro del antirretroviral y del establecimiento de manejo farmacológico sintomático y fue egresado una semana después del inicio del síndrome con un nuevo esquema de tratamiento que no incluyó inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos.

Caso clínico 7.- Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI)

Paciente masculino de 58 años de edad, es ingresado a hospitalización por un derrame pleural bilateral secundario a neumonía hasta el momento no especificada, en estado de hipercalemia y desnutrición enérgico proteica. Había sido diagnosticado con infección crónica por VIH y se encontraba bajo tratamiento con Atripla (Tenofovir, Emtricitavina, Efavirenz), por dos meses, con óptimo aumento en el conteo de linfocitos CD4+ y disminución de la carga viral.

Se diagnosticó tuberculosis pulmonar mediante estudios radiológicos (cavitaciones y macronódulos bilaterales en pulmón) y por PCR. El tratamiento que se estableció se muestra en la tabla 11.

Tabla 11.- Medicación Caso Clínico 7

Fármacos	Posología
Ranitidina	50 mg vía intravenosa cada 12 horas
Trimetoprim/Sulfametoxazol	160/800 mg vía oral cada 8 horas
Paracetamol	1 g vía oral cada 8 horas
Metoclopramida	10 mg vía intravenosa cada 24 horas
Azitromicina	500 mg vía oral cada viernes
Levofloxacino	500 mg vía oral cada 24 horas
Vitaminas B1, B6 y B12	250 mg /250 mg/ 1g vía oral cada 24 horas
Itraconazol	200 mg vía oral cada 8 horas
Rifampicina	600 mg vía oral cada 24 de lunes a sábado
Etambutol	1200 mg vía oral cada 24 de lunes a sábado
Isoniasida	300 mg vía oral cada 24 de lunes a sábado
Pirazinamida	600 mg vía oral cada 24 de lunes a sábado

El Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica se define como un grupo de signos y síntomas que resultan de la capacidad de presentar una respuesta inmune a antígenos y organismos infectantes, se presenta en un 10 a 15% de los pacientes de cualquier edad que inician tratamiento antirretroviral; está asociado con la recuperación inmune debida a este tratamiento y a la consecuente elevación en el conteo de linfocitos CD4+; sus manifestaciones pueden ser muy variadas y dependen del microorganismo en cuestión, que puede corresponder a la reaparición de una infección previamente curada, la expresión de una infección subclínica o el agravamiento de una infección en tratamiento actual⁵⁸. En este paciente la infección por M. tuberculosis pudo encontrarse de forma subclínica y se manifestó debido al restablecimiento de la función inmunológica cuando comenzó a emplear Atripla. La causalidad de la RAM fue Posible (3 puntos) ya

que existen causas alternativas que pueden explicar la aparición de la RAM, como la adquisición de la infección posterior al inicio del tratamiento antirretroviral.

El paciente fue dado de alta luego de 55 días de estancia hospitalaria por mejoría y continuó su tratamiento de forma ambulatoria. Fue reingresado dos meses después debido a complicaciones derivadas de la tuberculosis y la desnutrición y falleció después de 6 días.

Esta reacción fue la más común, observándose en 3 pacientes. Los otros dos casos correspondieron a un paciente masculino de 32 años que desarrolló Sarcoma de Kaposi y un segundo caso de tuberculosis pulmonar en un paciente masculino de 36 años.

Caso clínico 8.- Neutropenia

Paciente masculino de 32 años, es ingresado a hospitalización por cuadro neumónico con hallazgos radiológicos consistentes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, además de candidosis orofaríngea, y datos de insuficiencia respiratoria, por lo que se procede a instalar ventilación mecánica invasiva. Se inicia esquema con trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg por vía intravenosa cada 8 horas y prednisona 20 mg por sonda nasogástrica cada 24 horas, tratamiento de soporte y profilaxis antimicrobiana (Tabla 12). Es diagnosticado portador de VIH por prueba confirmatoria y criterios clínicos.

La evolución del paciente resulta favorable y se retira la ventilación mecánica invasiva después de 4 días. Completa el esquema de 21 días indicado contra neumocistosis y es egresado, iniciando tratamiento con Atripla de forma ambulatoria.

Tabla 12.- Medicación Caso Clínico 8

Fármacos	Posología
Omeprazol	40 mg vía oral cada 24 horas
Trimetoprim/Sulfametoxazol	160/800 mg vía oral cada 8 horas
Paracetamol	1 g vía oral cada 8 horas
Metoclopramida	10 mg vía intravenosa cada 24 horas
Azitromicina	500 mg vía oral cada viernes
Prednisona	20 mg vía oral cada 24 horas
Piperacilina/Tazobactam	4.5 mg vía intravenosa cada 6 horas
Salbutamol con bromuro de Ipratropio	Micronebulizaciones cada 6 horas
Fluconazol	200mg vía oral cada 12 horas
Claritromicina	500 mg vía oral cada 12 horas

Luego de tres semanas de ser dado de alta, el paciente es reingresado por presentar pérdida ponderal de 5 kg de peso, evacuaciones diarreicas sanguinolentas de aproximadamente una semana de duración, dolor abdominal, astenia, adinamia, y lesiones violáceas de bordes irregulares en antebrazos y rostro, así como dificultad para respirar, presentando hemoptisis en repetidas ocasiones. Se practica coloidoscopia y biopsia de las lesiones cutáneas, laboratorios de control y conteo de linfocitos CD4+ y carga viral, con lo que se establece el diagnóstico de sarcoma de Kaposi diseminado, secundario a Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, con extensión mucocutánea y visceral presentándose en colon, tráquea y tegumento; la biometría hemática revela disminución progresiva en el conteo de neutrófilos en los días posteriores, sin alteración de otros parámetros, por lo que se sospecha que puede estar causada por fármacos y se inicia filgrastim en dosis de 300 µg subcutánea cada 24 horas, observándose mejoría en el conteo de neutrófilos (Figura 18). Dos semanas después de este internamiento, el paciente comienza a referir aumento en la disnea, hemoptisis y fiebre moderada. Es sometido nuevamente a ventilación mecánica invasiva y se obtiene el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva mediante criterios radiológicos (infiltrados múltiples, con zonas de consolidación y

signo de halo) y observación de hifas en broncoaspirado. Con este diagnóstico se inicia anfotericina B convencional, ante la carencia de voriconazol (primera opción de tratamiento). El paciente no presenta mejoría y fallece luego de tres semanas de hospitalización.

El paciente ingresó en su segunda hospitalización con conteos de neutrófilos dentro del rango de referencia, sin embargo, se observa una disminución pronunciada inmediata a su ingreso, sin contar con factores patológicos que pudieran explicar la rápida disminución de estas células; no obstante, el paciente estuvo recibiendo varios fármacos con actividad mielotóxica durante su primera hospitalización, que pudieron ser los responsables del cuadro: piperacilina/tazobactam, trimetoprim/sulfametoxazol y omeprazol. En los dos últimos los reportes de neutropenia son escasos, sin embargo, para el caso de la combinación piperacilina/tazobactam, existen varios reportes a nivel mundial de casos en los que esta reacción se ha presentado tanto en pacientes adultos como en pediátricos.

Aunque no se ha descrito el mecanismo a través del cual piperacilina/tazobactam induce neutropenia, hay evidencia de que este efecto tiene relación con el tiempo de administración, que se ha establecido que ocurre después de 11 a 17 días de administración, y en relación a la dosis acumulada, ocurriendo a partir de 4919 ± 1975 mg/kg de peso⁵⁹. Esta evidencia no es consistente con lo observado en este caso, en el que la dosis acumulada en el paciente fue de 1080mg/kg (12 días de administración). Por otro lado, esta reacción resulta ser reversible, mejorando luego de 2 días después la suspensión del medicamento, en el paciente, la no administración de filgrastim puso en evidencia que aún existía efecto neutropénico en el paciente, al ocurrir reducción hasta 0.6×10^3 células/mm³, habiendo sido retirado piperacilina/tazobactam dos semanas atrás. Considerando esto, es más probable que esta RAM haya sido desencadenada por omeprazol o bien por trimetoprim/sulfametoxazol, los cuales fueron administrados durante toda la estancia hospitalaria del paciente.

Presumiblemente, esta reacción tuvo gran implicación en el establecimiento, desarrollo y agravamiento del cuadro de aspergilosis pulmonar que presentó el paciente, dado que este padecimiento no está relacionado con pacientes infectados por VIH o en estado de SIDA, sino con pacientes neutropénicos^{60,61}, principalmente aquellos sometidos a terapia con corticosteroides o que presentan leucemia; así, un estado neutropénico constituye un factor de riesgo importante para la enfermedad. Con ello, se hace evidente que las implicaciones de una RAM abarcan aspectos más complejos que un daño directo observado en el paciente, al representar, como en este caso, la causa indirecta de un padecimiento, así el desarrollo de aspergilosis pulmonar puede considerarse un evento adverso relacionado a los medicamentos, que fue desencadenado por una RAM.

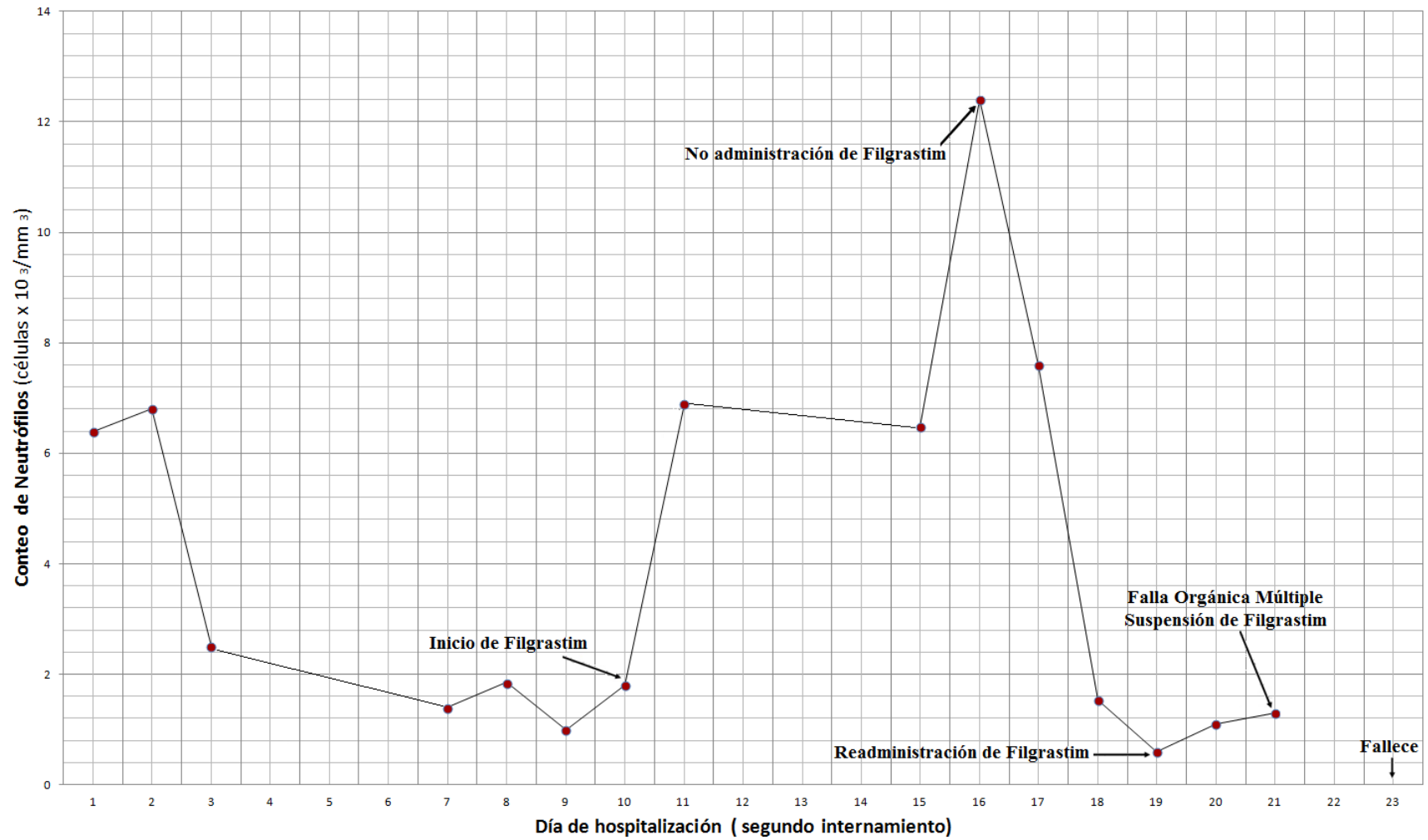


Figura 18.- Curso neutropénico del caso clínico 8

LIMITACIONES

- Debido al diseño en la logística de trabajo del farmacéutico dentro de este hospital, se tuvo que confiar plenamente en la información contenida en las hojas de enfermería y en el expediente clínico, no siendo posible confirmar su veracidad.
- En este trabajo no se estudiaron los EM que ocurren en otras etapas del proceso de utilización de medicamentos, como la selección y gestión, preparación de los medicamentos que requieren reconstitución, acondicionamiento y administración al paciente.
- Únicamente se hicieron inferencias respecto a las posibles consecuencias que los EM ocurridos pudieran tener sobre la calidad de vida de los pacientes y sobre su recuperación, pero no se estudiaron propiamente estas consecuencias
- Por la temporalidad de este estudio no fue posible identificar las reacciones adversas de aparición tardía debido al uso crónico del medicamento.

CONCLUSIONES

- En las prescripciones médicas se encontró el mayor número de errores de medicación (58.3%), encontrando Medicamento Erróneo como categoría que más se presentó; así el tipo más frecuente fueron las interacciones fármacos-fármaco, tanto moderadas como severas, representando estas últimas el mayor porcentaje.
- El enfoque en la prevención de errores de medicación logró una reducción de 38.4% en el número de éstos, comparando el último mes de estudio con el mes de julio de 2013, periodo anterior al inicio de este trabajo.
- Los medicamentos implicados con mayor frecuencia en errores de medicación fueron los antimicrobianos, lo cual se corresponde con su alta frecuencia de prescripción en pacientes con VIH/SIDA y su uso sin apego a las guías de práctica clínica.
- La mayor parte de reacciones adversas a medicamentos que se presentaron se debieron al tratamiento antirretroviral y a fármacos empleados en el tratamiento de infecciones oportunistas. Así mismo, la mayor parte de estas reacciones (12 RAM) fueron severas y requirieron la retirada del medicamento.

PERSPECTIVAS

- A partir de los resultados y discusiones presentados en este trabajo, se pretende diseñar las estrategias apropiadas para disminuir la aparición de los Errores de Medicación de mayor prevalencia, poniendo especial énfasis en actuar sobre las causas que los originan, para evitar que ocurran, más que en la detección oportuna del error.
- También se pretende extender las actividades del farmacéutico a otras partes del proceso de utilización de medicamentos, como la selección y la preparación y así poder identificar los errores de medicación que se cometen en esas etapas, con la finalidad de concretar un análisis más fino de los EM.
- Se espera ampliar el Seguimiento Farmacoterapéutico al contexto ambulatorio, para poder incidir en el correcto manejo de los medicamentos una vez que los pacientes hayan sido dados de alta y poder realizar actividades educativas y monitoreo de control de la farmacoterapia que reciben los pacientes. Por otro lado, esto permitirá identificar las RAM de aparición tardía, que no se manifiestan en un periodo de tiempo corto, como el de este estudio.
- Es importante mencionar que hace unos años no se tenían implementadas estas herramientas en los hospitales de México y recientemente se ha dado una apertura a la implementación de las actividades de la Farmacia Hospitalaria en las instituciones de salud, apoyando fuertemente a dar un seguimiento más directo a los tratamientos que reciben los pacientes, lo que ha permitido detectar la problemática en la medicación, permitiendo así el establecimiento de las estrategias para reducir dicha problemática.

ANEXOS

ANEXO 1.- Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico

FARMACIA HOSPITALARIA - PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO 2013

Nombre: _____	Fecha de nacimiento: _____	Expediente: _____
Diagnóstico: _____	Sexo: _____	Cama: _____
Dx. Secundario: _____	Edad (años): _____	
Alergias: _____	Superficie corporal (m ²): _____	<input type="checkbox"/> Medicamentos de resguardo
Peso (Kg): _____	Talla (cm): _____	Creatinina (mg/dl): _____
	CICr (ml/min): _____	<input type="checkbox"/> Medicamentos con ajuste renal

MEDICAMENTOS						Fecha																							
Medicamento	Dosis prescrita	Vía	Frecuencia	Indicación de prescripción	Dosis Recomendada																								
SOLUCIONES						Fecha																							
DOSIS ÚNICA						Fecha																							

ANEXO 2.- Algoritmo de Naranjo

Preguntas	SI	NO	No se sabe/ No disponible
1.- ¿Existe evidencia previa concluyente sobre la reacción?	1	0	0
2.- ¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	2	-1	0
3.- ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
4.- ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	2	-1	0
5.- ¿Existen otras causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	2	0
6.- ¿Ocurrió la reacción después de que se administró el placebo?	-1	1	0
7.- ¿SE demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	1	0	0
8.- ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	1	0	0
9.- ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	1	0	0
10.- ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	1	0	

CIERTA **9 a 13** puntos
 PROBABLE **5 a 8** puntos
 POSIBLE **1 a 4** puntos
 DUDOSA/INCLASIFICABLE **cero o menos** puntos

BIBLIOGRAFÍA

1. Faus, M.J. *Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social*. Ars Pharmaceutica **2000**; 41(1): 137-43.
2. Faus, M.J., Amariles, P., Martínez, F. *Atención Farmacéutica: Conceptos, procesos y casos prácticos*. ERGON. Madrid, España **2008**. pp 11-25, 89-103.
3. Torres, A. *Errores de Medicación: Función del farmacéutico*. Rev Cubana Farm **2005**; 39(2).
4. Gómez de Salazar M.E., Domínguez-Gil Hurlé, P.J., Moreno A. *Seguridad de Medicamentos. Prevención de Errores de Medicación*. Farm Hosp. **2002**; 26(4):250-54.
5. Peiró S. *Atención farmacéutica en el entorno hospitalario: la hora de las decisiones*. Farm Hosp **2006**; 30(6):325-27.
6. Carrera, H. *Estructuras de soporte en la toma de decisiones farmacoterapéuticas: el farmacéutico*. (Consultado el 02 de febrero de 2014) Recuperado de http://www.sefh.es/revistas/vol19/n3/169_173.PDF
7. Cipolle, R., Strand, L., Morley, P. *Pharmaceutical Care Practice*. McGraw-Hill Interamericana. USA **1998**. pp 67-70.
8. Hepler, C., Strand, L. *Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica*. Am J Hosp Pharm **1990**; 47: 533-543.
9. Baena, I. *Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada* (Tesis Doctoral). Madrid, **2004**.
10. *Organización Mundial de la Salud: Informe de Tokio sobre el papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud*. Tokio, Japón **1993**.
11. Otero, M.J. *Mejora de la seguridad de la utilización de los medicamentos en el ámbito hospitalario*. Todo Hospital **2005**; 221:623-32.
12. *Foro de Atención Farmacéutica*. Documento de Consenso. Enero **2008**.
13. Gaspar, M. *Seguimiento de la intervención farmacéutica en un hospital dedicado a la cirugía ortopédica traumatológica tras el establecimiento e*

-
- implantación de un programa de atención farmacéutica* (Tesis Doctoral). Valencia, **2011**.
14. Tulip, S., Campbell, D. *Evaluating pharmaceutical care in hospital*. Hospital Pharmacist **2001**; 8: 275-79.
15. Consultado el 24 de enero de 2014. Recuperado de http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf
16. Grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación*. Farm Hosp Vol. 27 (3); pp. 137-149, **2003**
17. Winterstein, A.G., Hatton, R.C., Gonzalez-Rothi R., Johns T.E., Segal R. *Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports*. Am J Health Syst Pharm **2002**; 59(18): 1742-9.
18. Campos, V., Bicas, R. *Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita*. Farmacia Hospitalaria, España **2004**, 37-43.
19. Climente, M., Jiménez, N.V., *Manual para la Atención Farmacéutica*. 3ª ed. Dr. Peset. AFAHPE. H.U. Dr Peset. Valencia, **2005**.
20. Salcedo J., Agudelo N., *Seguimiento farmacoterapéutico durante la hospitalización a pacientes trasplantados en la fundación clínica Valle del Lili* (Cali – Colombia) Seguim Farmacoter, 12-18, Colombia **2004**.
21. Machuca, M., Fernández, F., Faus, M.J. *Método Dáder: Guía de seguimiento farmacoterapéutico*. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, **2003**.
22. Fernández, L., Faus., M.J. *Seguimiento Farmacoterapéutico*. Aula de la Farmacia **2004**; 1 (6): 10-11.
23. Baena I., Martínez O., Faus, M.J., Martínez, M. *Seguimiento Farmacoterapéutico integral de pacientes en el sistema sanitario y objetivos de la atención farmacéutica*. Pharmaceutical Care. España **2002**; 4: 327-328.

-
24. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. *Incidence of adverse Drug Reaction in Hospitalized Patients. A Meta-Analysis of Prospective Studies.* JAMA **1998**; 279:1200-1205.
25. Brennan T.A., Leape L.L., Laird N.M., Hebert L., Localio A.R., et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med **1991**;324(6):370-7.
26. Boyko W.L., Yurwsky O.J., Ivery M.F., Armitstead J.A., Roberts B.L. *Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital.* Am J Health-Syst Pharm. **1997**;54:1591-95.
27. Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria. México, **2009**.
28. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud. Tercera edición, **2005**.
29. NOM-220-SSA1-2012. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. México, D.F. **2013**.
30. Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-SIDA): Guías para diagnóstico, tratamiento antirretroviral y monitorización adultos y embarazadas. Ministerio de Salud Pública. Uruguay, **2006**.
31. Sandonís, V. *Evolución del Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1), en pacientes no progresores con virus ancestrales.* (Tesis doctoral). Universidad de Alcalá. Madrid, **2010**.
32. Rambaut, A., Posada, D., Crandall, K. A., Holmes, E. C. *The causes and consequences of HIV evolution.* Nat Rev Genet **2004** 5(1), 52-61.
33. Grossman, Z., Meier-Schellersheim, M., Paul, W. E., Picker, L. J. *Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys.* Nat Med **2006** 12(3), 289-95.
34. World Health Organization. *Module 1: Overview of HIV Infection.* Consultado el 12 de enero de 2014. Recuperado de: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/documents/guidance/pm_module1.pdf
35. NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. México, D.F. **2010**.
-

-
36. Silvestri, G., and Feinberg, M. B. *Turnover of lymphocytes and conceptual paradigms in HIV infection*. J Clin Invest **2003**, 112(6), 821-4.
37. Rodes, B., Toro, C., Paxinos, E., Poveda, E., Martinez-Padial, M., Benito, J. M., Jimenez, V., Wrin, T., Bassani, S., Soriano, V. *Differences in disease progression in a cohort of longterm non-progressors after more than 16 years of HIV-1 infection*. Aids **2004**, 18(8), 1109-16.
38. Amariles, P., Giraldo, N.A., Henao, E. *Guía de actuación farmacéutica en pacientes con VIH/SIDA*. Promoción & Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Colombia **2006**.
39. Florez, J. *Farmacología Humana*. Cuarta edición. Masson. España, **2004**.
40. Reust, C. *Common adverse effect of antiretroviral therapy for HIV disease*. Am Fam Physician. **2011**;83 (12):1443-1451.
41. Bernal, F., Vásquez, P., Giadalah, C., Rodriguez, L., Villagrán, A. *Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral*. Rev Chilena Infectol. **2013**; 30 (5): 507-512.
42. Borrás, J., Navarro, A., Casterá, E. *Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with immunodeficiency virus infection*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. **2008**; 62, 879-888.
43. Morillo, R. *Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antiretroviral*. Farm Horp, **2010**; 34 (5): 237-250.
44. Manual de manejo de antiretrovirales y reacciones adversas para el médico de atención integral de las personas viviendo con el VIH/SIDA. Ministerio de Salud. República de Perú, **2006**.
45. Cantwell-McNelis K., James C. *Role of clinical pharmacists in outpatient HIV clinics*. Am J Health-Syst Pharm. **2002**;59:447-52.
46. 25 Años de SIDA en México: Logros, desaciertos y retos. Segunda edición. Instituto Nacional de Salud Pública. **2009**.
47. Shu-Feng, Z. *Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance Part I*. Clin Pharmacokinet. **2009**;48(11):689-723.

-
48. Sepulveda, M., Contreras, E., Martinez, N. *Enfermedad de Castleman, Descripción de un caso clínico*. Rev Venez Oncol **2008** (2): 104-107
49. Borges, L., Vazquez, P. et al. *Interacciones Medicamentosas*. Acta Farm Bonaerense, **2002**, 21 (2): 139-48.
50. Höcht, C., Opezzo, J., Taira, C. *Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo*. Rev Argent Cardiol **2004**; 72:474-480
51. Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics). Consultado el 4 de febrero de **2014**. Recuperado de: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084263.htm>
52. *Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. **2007**. Madrid.
53. Chun, L., Tong, M., et al. *Acetaminophen Hepatotoxicity and Acute Liver Failure*. J Clin Gastroenterol **2009**; 43: 342-349.
54. *Estrategia Mundial de la OMS para contener la Resistencia a Antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud, **2011**.
55. *Guía para la elaboración de un servicio de farmacovigilancia en el Hospital*. Sociedad Mexicana de Farmacéuticos de Hospital, A.C. **2011**.
56. Waldman, S., Terzic, A. *Farmacología y Terapéutica. Principios para la práctica*. Elsevier. **2009**.
57. Wagner, G. Marriot's Electrocardiografía de bolsillo. Marban. pp. 97, **2006**
58. Fernández, R., Arenas, R. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI): Una revisión para entenderlo. Med Cutan Iber Lat Am **2008**;36(3):113-119.
59. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP, Djulbegovic B, Raisch DW, et al. *Systematic review of piperacillin-induced neutropenia*. Drug Saf **2007** 30: 295-306.

60. Gangneux J.P., Camus C, Philippe B. *Epidemiology of and risk factors for invasive aspergillosis in nonneutropenic patients*. Rev Mal Respir **2008**; 25: 139-53.
61. Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis **2001**; 32: 358-66.

