



FACULTAD DE FARMACIA

**SEGURIDAD EN LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS
BIOTECNOLÓGICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE
LAS ESPECIALIDADES MÉDICAS: ONCOLOGÍA,
HEMATOLOGÍA, E INMUNOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN FARMACIA

P R E S E N T A:

M. F. David Camacho Manzanares

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Alejandro Nieto Rodríguez.

Cuernavaca, Morelos México.

Diciembre 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
Doctorado

"1919-2019 en memoria del General Emiliano Zapata Salazar"

Cuernavaca, Mor., a 23 de septiembre de 2019
Folio: FF/D/SAC/CIP/DF/043/2019

M. F. DAVID CAMACHO MANZANARES
ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
PRESENTE

Por este conducto le informo que Consejo Interno de Posgrado en la sesión del 11 de septiembre de 2019, le asignó el siguiente jurado para presentar la defensa oral de la tesis titulada:

“Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría”

PRESIDENTE: Dra. Natividad Sara Concepción García Jiménez
SECRETARIO: Dr. German Bernal Fernández
VOCAL 1: Dr. Cairo David Toledano Jaimes
VOCAL 2: Dr. Gustavo López y López
VOCAL 3: Dra. Claudia Hallal Calleros
VOCAL 4: Dr. Miguel Ángel Sánchez Alemán
VOCAL 5: Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia

De acuerdo al Artículo 101° (Reglamento General de Posgrado). - *Será requisito previo al examen de grado, que los integrantes de la Comisión Revisora, emitan su voto y opinión favorables en términos de que la tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente. Lo cual no compromete el dictamen de la evaluación de examen.*

Asimismo, le recuerdo que es responsabilidad de usted enviar los respectivos ejemplares a su comité sinodal y dar seguimiento a las correspondientes revisiones para poder concluir este importante proceso.

Sin más por el momento, me despido de usted, no sin antes felicitarlo por estar próximo a obtener el título de Doctor en Farmacia.

Atentamente
Por una humanidad culta
Una universidad de excelencia

DR. JULIO CÉSAR RIVERA LEYVA
JEFE DE POSGRADO



C.c.p. Dra. Sara N. García Jiménez, Dr. Germán Bernal Fernández, Dr. Cairo David Toledano Jaimes, Dr. Gustavo López y López, Dra. Claudia Hallal Calleros, Dr. Miguel Ángel Sánchez Alemán y Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia.
JCRL/drlm

Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México. C.P. 62209. edificio 61 ala C 2° piso, Tel. (777) 329 79 86, 329 7000, Ext. 7986/ doctoradofarmacia@uaem.mx

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del comité tutorial, integrado por el Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich, Dr. German Bernal Fernández y Dr. Alejandro Nieto Rodríguez por las recomendaciones realizadas a este trabajo que enriquecieron con sus conocimientos y experiencia.

Al Dr. Alejandro Nieto Rodríguez por la confianza y oportunidad de acompañarme en el desarrollo de este proyecto de investigación.

A la Dra. María Dolores Correa Beltrán, por presidir el comité de investigación y el gran apoyo mostrado para la realización de este proyecto.

Al Dr. Silvestre García de la Puente, por la asesoría metodológica requerida en el proyecto de investigación.

Así mismo al equipo de salud y al equipo de trabajo que hicieron posible el seguimiento en el proceso de uso de medicamentos biotecnológicos, por su gran contribución y disposición para llevar a cabo el presente estudio.

DEDICATORIAS

A mi amada madre: **Sra. Reyna Manzanares Pérez**

Por enseñarme valores, virtudes, perseverancia y sobre todo por brindarme amor, comprensión y apoyo incondicional.

A mi amado padre: **Sr. Emilio Camacho de la O**

Por enseñarme que los sueños se logran a base de esfuerzo, dedicación, y persistencia.

A mis sobrinas y sobrino: Emilio, Yaneth, Valentina, Belén, Jimena, Irlanda y Alexa quienes me ven como un ejemplo de esfuerzo constante, quienes pueden lograr lo que se propongan a base de trabajo, dedicación y tesón.

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES A:

Instituto Nacional de Pediatría (INP) en las especialidades médicas, oncología, hematología e inmunología, bajo la dirección del Dr. Luis Xóchihua Díaz

Departamento de Farmacia Hospitalaria institucional bajo la dirección del M.S.P. Carlos Agustín González Lozano

Q.F.B. Débora Alejandra Araujo López por el apoyo en la aprobación del proyecto de investigación.

Torre de investigación del Instituto nacional de pediatría bajo la asesoría y dirección del Dr. Silvestre García de la Puente

Comité de ética de investigación bajo la dirección de la Dra. Matilde Ruiz García

Laboratorio 5 de la Facultad de Farmacia bajo la Tutoría del Dr. Alejandro Nieto Rodríguez.

Así como del apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, mediante una beca de estudios de doctorado. Con número de registro: 514878

PRODUCCIÓN ACADÉMICA

Los resultados de este trabajo se relacionan con la siguiente producción académica:

Artículo titulado: Incidence of Medication Errors in the Use of Biotechnological medicines in the Pediatric Hospital Setting (aprobado para su publicación)

Compendio de uso y manejo de medicamentos biotecnológicos (anexo IX)

Tabla de compatibilidades de medicamentos biotecnológicos (anexo X)

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	3
DEDICATORIAS.....	3
AGRADECIMIENTOS ESPECIALES A:.....	4
PRODUCCIÓN ACADÉMICA.....	4
Lista de tablas.....	9
Lista de gráficos.....	10
Lista de Anexos.....	12
Lista de símbolos y abreviaturas.....	13
RESUMEN.....	15
ABSTRACT.....	16
1.-INTRODUCCIÓN.....	17
2.-MARCO TEÓRICO.....	19
2.1-Beneficios de la biotecnología.....	20
2.2-¿Medicamentos biológicos o biotecnológicos?.....	20
2.3-Inmunogenicidad.....	23
2.4-Farmacocinética.....	25
2.5-Biocomparables.....	26
2.6-Administración y uso en la atención.....	27
2.7-Farmacovigilancia.....	29
2.8-Impacto económico.....	29
2.9-El Farmacéutico en el sistema de medicación.....	31
2.10-Atención farmacéutica (AF).....	33
2.11-Estudios de utilización de medicamentos.....	35
2.12-Seguridad en la utilización de los medicamentos.....	36
2.13-Seguridad del paciente.....	39
3.-ANTECEDENTES.....	40
3.1- Estructura del proyecto de investigación:.....	49
4.- JUSTIFICACIÓN.....	49

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	49
6.-OBJETIVO GENERAL:	50
7.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	50
8.-HIPÓTESIS.....	50
9.-DISEÑO DEL ESTUDIO	50
10.-POBLACIÓN OBJETIVO:.....	51
11.-POBLACIÓN ELEGIBLE:	51
12.-ESTRATEGIAS.....	51
13.-ÁREAS PARTICIPANTES DEL INP:.....	52
14.-METODOLOGÍA	53
14.1.-Evaluación de la seguridad del sistema de medicación en el INP.	53
14.2-Seguimiento farmacoterapéutico	55
15-ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	57
16.-CÁLCULO DE MUESTRA:.....	58
17.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	58
18.-ASPECTOS ÉTICOS	58
19.-FACTIBILIDAD	59
20.-FACTIBILIDAD ADMINISTRATIVA Y POLÍTICA	59
21.-FACTIBILIDAD TÉCNICA	59
22.-BIOSEGURIDAD	60
23.-EXPECTATIVAS:.....	¡Error! Marcador no definido.
24.-RESULTADOS.....	61
25.-DISCUSIÓN.....	84
27.-INTERVENCIÓN.....	101
28.-JUSTIFICACIÓN.....	101
29.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	101
30.-OBJETIVO GENERAL	102
31.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	102
32.-HIPÓTESIS.....	102
33.-DISEÑO DE ESTUDIO	102
34.-POBLACIÓN OBJETIVO:.....	103
35.-POBLACIÓN ELEGIBLE:	103
36.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	103
37.-CRITERIO DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	104
38.-METODOLOGIA	104

38.1-Análisis y desarrollo de las intervenciones.....	104
38.2-Implementación.....	108
38.3-Identificación de errores de medicación después de la intervención.....	110
38.4-Análisis de la información	110
38.5-Estimar el cambio después de la implementación de las intervenciones	111
39.-RESULTADOS.....	111
40.-DISCUSIÓN.....	117
41.-CONCLUSION	119
42.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	120
43.-PERSPECTIVAS	121
44.-BIBLIOGRAFÍA	122

	Nombre	Pagina
Figura I	Características de los genéricos y biosimilares, figura tomada de la referencia equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos, (informe INESME).	23
Figura II	Áreas de intervención del farmacéutico hospitalario	27
Figura III	Estructura de modelo de queso suizo	37
Figura IV	Flujo de análisis de los incidentes detectados en el seguimiento	53

Lista de figuras

Lista de tablas

	Descripción	Página
Tabla I	Los factores que frecuentemente influyen en la generación de inmunogenicidad	20
Tabla II	Características farmacocinéticas de los fármacos biotecnológicos	21
Tabla III	Estudios publicados sobre condiciones de uso de medicamentos en pediatría	38
Tabla IV	Intervenciones para disminuir los errores de medicación	41
Tabla V	Descripción del personal disponible en el INP	54

Tabla VI	Medicamentos biotecnológicos utilizados en el INP	61
Tabla VII	Incidentes generales detectados en el sistema de medicación	68
Tabla VIII	Errores de medicación caracterizados con base en la taxonomía del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)	69
Tabla IX	Factores contribuyentes a errores de medicación.	70
Tabla X	Estrategias propuestas para prevenir errores de medicación	92
Tabla XI	Intervenciones aprobadas para mejorar el uso de medicamentos biotecnológicos en el sistema de medicación del Instituto Nacional de Pediatría	94

Lista de gráficos

	Descripción	Página
Gráfico I	Se dispone y utiliza información del paciente	55
Gráfico II	Se dispone y utiliza información esencial de medicamentos	55
Gráfico III	Sistema cerrado de guía farmacoterapéutica	55
Gráfico IV	Métodos estandarizados y automatizados de comunicación	56
Gráfico V	Prácticas para reducir errores por nombres, etiquetado y envasado	56

Gráfico VI	Etiquetas identificadas en todos los envases y dispositivos con medicamentos	56
Gráfico VII	Estandarización de soluciones intravenosas, concentraciones y dosis.	57
Gráfico VIII	Dispensación a las unidades, segura y a tiempo	57
Gráfico IX	Existencias restringidas en las unidades asistenciales	57
Gráfico X	Productos químicos aislados	58
Gráfico XI	Adquisición, estandarización, utilización y mantenimiento de dispositivo	58
Gráfico XII	Entorno físico adecuado y sin distracciones	58
Gráfico XIII	Dotación de personal sanitario adecuada a la carga asistencial	59
Gráfico XIV	Proceso de acogida y evaluación de competencia inicial y anual	59
Gráfico XV	Formación continuada sobre seguridad de medicamentos y del paciente	59
Gráfico XVI	Incorporación activa del paciente mediante educación sobre sus medicamentos	60
Gráfico XVII	Resultados totales por criterios esenciales	60
Gráfico XVIII	Descripción general de la población	62
Gráfico XIX	Descripción de la población general	62
Gráfico XX	Porcentaje de uso de medicamentos biotecnológicos en los servicios clínicos	64
Gráfico XXI	Principales diagnósticos para el uso de	64

	medicamentos biotecnológicos.	
Gráfico XXII	Historial de alergia en población pediátrica	65
Gráfico XXIII	Medicamentos biotecnológicos de mayor uso	65
Gráfico XXIV	Uso autorizado de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica	66
Gráfico XXV	Cuantificación de anticuerpos contra medicamentos biotecnológicos.	66
Gráfico XXVI	Principales sospechas de reacciones adversas encontradas en medicamentos biotecnológicos.	67
Gráfico XXVII	Problemas relacionados con los medicamentos, con base en el Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).	67

Lista de Anexos

	Descripción
Anexo I	Registro de proyecto fase descriptiva 048/2016
Anexo II	Registro de proyecto fase de intervención 023/2018
Anexo III	Comité de ética seguimiento 192/2018
Anexo IV	Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales.
Anexo V	Formato de seguimiento (hoja de recolección de datos)
Anexo VI	Formato para el aviso de sospechas de reacciones adversas
Anexo VII	Algoritmo de Naranjo
Anexo VIII	Tercer consenso de granada del grupo de Atención

	Farmacéutica
Anexo IX	Compendio de uso y manejo de medicamentos biotecnológicos
Anexo X	Estandarización de las compatibilidades entre medicamentos y soluciones
Anexo XI	Consentimiento Informado
Anexo XII	Cuestionario de evaluación del compendio de uso y manejo de medicamentos biotecnológicos.
Anexo XIII	Cuestionario de evaluación del contenido del compendio
Anexo XIV	Norma española UNE1793003- 2013
Anexo XV	Invitación para presentar el protocolo y contribución con observaciones y comentarios

Lista de abreviaturas

	Descripción
COFEPRIS	Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios
HIMFG	Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
MBIO	Medicamentos biotecnológicos, o de origen biotecnológico
MSQ	Medicamentos obtenidos por síntesis química
EMEA	Agencia Europea del Medicamento
LGS	Ley general de salud
MBB	Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables
MB	Medicamentos Biotecnológicos
OMS	Organización Mundial de la Salud

JCI	Joint Commission International
MNFH	Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria
AF	Atención Farmacéutica
MMU	Manejo y uso de medicamentos
IMAN	Institución Mexicana de Asistencia a la niñez
CSG	Consejo de Salubridad General
EM	Errores de medicación
RAM	Reacción adversa al medicamento
PRM	Problema Relacionado a los medicamentos
RNM	Resultado Negativo Asociado a la Medicación
AAM	Acontecimientos adversos por medicamentos
NCCMERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
IMs	Interacciones a medicamentos
MML	Metodología del marco lógico
QPS	Estándar de mejora de la calidad y seguridad del paciente
INP	Instituto nacional de pediatría
FH	Farmacia hospitalaria
FDA	Food and Drug Administration
SC	Subcutánea
AAM	Acontecimiento adverso por medicamento
SADYTRA	Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento
PIFH	Programa integral de farmacia hospitalaria
BIOBADASER	registro español sobre acontecimientos adversos a terapias

	biológicas en enfermedades reumáticas
AQUA	Área de quimioterapia Ambulatoria
ICE	Inmunoterapia de corta Estancia
FCH	Factor de crecimiento hematopoyético
IM	Indicación Medica
ACR	Análisis Causa Raíz
AMEF	Análisis de Modo y Efecto de Fallas

RESUMEN

Actualmente los avances tecnológicos nos enfrentan a nuevas situaciones o conflictos éticos, considerado como el siglo de la biotecnología: células madre, clonación, terapia génica, nuevos fármacos, avances aun no adaptados a la práctica clínica pediátrica, y valorados como un factor relevante causante de error. Basado en reportes de casos sobre el uso y manejo de medicamentos biotecnológicos, aplicamos el método científico para conocer a profundidad la problemática a la que se enfrenta el sistema de medicación, que impacta de manera directa a los pacientes, siendo la población pediátrica más susceptible a los errores de medicación debido a factores como el peso, superficie corporal, inmadurez del sistema enzimático para metabolizar y excretar medicamentos, e incapacidad para comunicar si presentan algún signo o síntoma negativo relacionado con un medicamento. Objetivo: documentar, analizar y evaluar, el sistema de medicación, e identificar los errores de medicación, PRMs, y RAMs durante el uso y manejo de medicamentos biotecnológicos en la población pediátrica y generar intervenciones que mejoren la seguridad de su uso en un hospital de tercer nivel. El proyecto se llevó a cabo en los servicios de oncología, hematología

e inmunología en dos etapas: Etapa I Método: prospectivo, de utilización de medicamentos, observacional, descriptivo cuya variable principal es el sistema de medicación en lo referente a medicamentos biotecnológicos y al error de medicación incluyendo errores potenciales. Se utilizó la taxonomía del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP). Con una duración de 20 meses. Etapa II Estudio prospectivo, cuasi experimental de intervención en situaciones de riesgo y problemas detectadas en la etapa I en la población pediátrica atendida en las especialidades mencionadas y sus respectivos servicios ambulatorios Área de quimioterapia Ambulatoria (AQuA) e Inmunoterapia de corta estancia (ICE). Con una duración de 12 meses. Seleccionando 350 seguimientos en el uso y manejo de medicamentos biotecnológicos encontrando 1085 errores de medicación. Los principales errores de medicación fueron: monitorización insuficiente del medicamento con un 35%; dosis incorrecta con un 19%, frecuencia y hora de administración errónea, con un 14.7 y 8.5% respectivamente, para la preparación, manipulación y acondicionamiento es de 6.3% y medicamento erróneo con un 6.6%. Los datos generados permitieron el diseño e implementación de un compendio, tabla de compatibilidades y capacitaciones al personal médico y de enfermería con la intención de fortalecer el uso y manejo seguro de medicamentos biotecnológicos.

Palabras clave: Medicamentos biotecnológicos, Errores de medicación, pacientes pediátricos.

ABSTRACT

Currently, technological advances confront us with new situations or ethical conflicts, considered as the century of biotechnology: stem cells, cloning, gene therapy, new drugs, advances not yet adapted to pediatric clinical practice, and valued as a relevant factor causing error. Based on case reports on the use and management of biotechnological drugs, we apply the scientific method to know in depth the problems faced by the medication system, which directly impacts patients, being the pediatric population more susceptible to medication errors due to factors such as weight, body surface, immaturity of the enzymatic system to metabolize and excrete drugs, and inability to communicate if they present any negative sign or symptom related to a drug. Objective: to document, analyze and evaluate the medication system, and identify medication errors, PRMs, and RAMs during the use and management of biotechnological drugs in the pediatric population and generate interventions that improve the safety of their use in a third level hospital. The project was carried out in

the oncology, hematology and immunology services in two stages: Stage I Method: prospective, drug use, observational, descriptive, whose main variable is the medication system regarding biotechnological drugs and medication error including potential errors. The taxonomy of the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) was used. With a duration of 20 months. Stage II Prospective, quasi-experimental study of intervention in risk situations and problems detected in stage I in the pediatric population attended in the above-mentioned specialties and their respective outpatient services Area of Ambulatory Chemotherapy (AQuA) and Short Stay Immunotherapy (ICE). With a duration of 12 months. Selecting 350 follow ups in the use and management of biotechnological drugs finding 1085 medication errors. The main medication errors were: insufficient monitoring of the drug with 35%; incorrect dose with 19%, frequency and time of erroneous administration, with 14.7 and 8.5% respectively, for preparation, manipulation and conditioning is 6.3% and erroneous drug with 6.6%. The data generated allowed the design and implementation of a compendium, compatibility table and training for medical and nursing personnel with the intention of strengthening the safe use and management of biotechnological drugs.

Keywords: Biotechnology drugs, medication errors, pediatric patients.

1.-INTRODUCCIÓN

La utilización de medicamentos juega un papel significativo en el sistema de atención a la salud para entender, interpretar, mejorar la prescripción, administración y uso de los medicamentos.

El mercado de medicamentos para uso pediátrico es pequeño y el rango de dosis utilizadas puede ser amplio, medicamentos prescritos para este grupo de pacientes no están disponibles en formas de dosificación adecuadas o no han sido probados en población pediátrica por las dificultades en la realización de estudios clínicos y cuestiones éticas.¹

La eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos está relacionada con las pautas y dosis prescritas. A diferencia de los adultos, en el paciente

pediátrico es de suma importancia tener en cuenta variables como; la edad y el peso, con el fin de maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos de los fármacos *“No administrar medicamentos sin tener la completa seguridad de que la dosis es la correcta”*.² La prescripción de los fármacos se debe basar en el conocimiento de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La edad, como factor de maduración, afecta a la farmacocinética de los fármacos y sus efectos en neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes que difieren a los producidos en adultos, incluso cuando se hacen ajustes basados en el peso o la superficie corporal. Estas diferencias en el proceso de comportamiento farmacológico pediátrico pueden ser consecuencia, bien de una sensibilidad diferente en los receptores, o debidas al estadio en la maduración de los enzimas que intervienen en los procesos de biotransformación; es preciso conocerlos para poder ajustar las dosis correctamente. Las estrategias para determinar las dosis de los fármacos en pediatría usan puntos de corte según la edad o principios alométricos, como tamaño corporal relativo, asumiendo que son predecibles relaciones lineales entre masa celular (peso corporal) y superficie corporal. Este enfoque olvida que el crecimiento humano no es un proceso lineal; los cambios asociados con la edad en la composición corporal y la función/maduración de los órganos son dinámicos y pueden ser discordantes durante la primera época de la vida.

Es preciso conocer dos hechos: 1º.- El papel de la ontogenia en el comportamiento farmacocinético y 2º.- La farmacoepidemiología poblacional, que implica no sólo el análisis causal en diversos grupos de edad pediátrica de la relación dosis- respuesta observada, y el análisis de la efectividad versus toxicidad con diferentes patrones de tratamiento, sino también la farmacovigilancia de estas poblaciones.³

2.-MARCO TEÓRICO

Los avances tecnológicos nos enfrentan a nuevas situaciones o conflictos éticos en el que se considera el siglo de la biotecnología: células madre, clonación, terapia génica, nuevos tratamientos farmacológicos. Todos estos avances, para su aplicación en el área pediátrica, necesitan investigación específica y decisiones de máxima prudencia.¹⁻³

A principios del siglo XX, el desarrollo de la investigación científica logró duplicar la esperanza de vida mediante el uso de antibióticos y vacunas. Ahora la humanidad está en el umbral de alcanzar una edad de más de 100 años con el uso de medicamentos biotecnológicos, los cuales tienen mayor capacidad terapéutica respecto de los fármacos convencionales para el control de

padecimientos graves como cáncer, afecciones cardíacas y diabetes. La tendencia hacia el uso de este tipo de productos elaborados mediante ingeniería genética, a partir de células vivas, es clara; sin embargo, también es indispensable garantizar la calidad, seguridad y eficacia de las moléculas que los componen”.⁴

2.1-Beneficios de la biotecnología

La palabra biotecnología fue utilizada por Karl Ereky (ingeniero agrícola húngaro) en 1919, y la definió como “la ciencia de los métodos que permiten la obtención de productos a partir de materia prima, mediante la intervención de organismos vivos”. Y fue hasta principios de los años 1970 que Herbert Boyer y Stanley Cohen comenzaron el desarrollo de técnicas para la manipulación del material genético en el tubo de ensayo.

La biotecnología se basa en conocimientos científicos de diferentes disciplinas como la microbiología, la bioquímica, la genética, la química, la ingeniería y la ciencia de la computación utilizando agentes biológicos tales como los microorganismos, células o moléculas (enzimas, anticuerpos, DNA, etc.) para proporcionar bienes y prestar servicios (Bunders et al., 1996)⁵

Las técnicas de la ingeniería genética han permitido avanzar en el conocimiento de procesos biológicos, como la diferenciación celular, embriogénesis, cáncer, identificación de genes que codifican para proteínas terapéuticas, que constituyen una clase diversa y creciente de sustitución de proteínas anormales o deficientes, citosinas, factores de crecimiento que modulan las funciones biológicas, proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales dirigidos a componentes de enfermedad. Actualmente se desarrollan tratamientos novedosos basados en terapia celular, génica e ingeniería de tejidos.

2.2-¿Medicamentos biológicos o biotecnológicos?

No existe unanimidad en la definición y clasificación de medicamentos biológicos y medicamentos biotecnológicos, en cada país la autoridad sanitaria regulatoria establece, la definición que utilizará y con base en ella realiza el

tratamiento de las especialidades farmacéuticas correspondientes a productos biológicos / biotecnológicos a la hora del registro y su vigilancia en el mercado. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca de los productos biológicos, los distingue en:

▲Alérgenos ▲Citosinas y factores de crecimiento ▲Enzimas ▲Sueros inmunes ▲Derivados de plasma y sangre humana ▲Inmunoglobulinas (incluidos anticuerpos monoclonales) ▲Vacunas ▲Toxoides Productos de Fermentación (se incluyen aquéllos obtenidos por técnicas de ADN recombinante) ▲Oligo nucleótidos anti-sentido.

Los Medicamentos biotecnológicos (MB) son producidos por un organismo vivo u obtenido a partir de él” (EMA/74562/2006); utilizando técnicas de ADN recombinante o tecnología de hibridoma (anticuerpos monoclonales)” ubicándolos dentro de los medicamentos biológicos. Son también denominados “biofármacos” o “productos farmacéuticos biotecnológicos”⁶

Dentro de los MB comercializados actualmente se menciona a:

- Hormonas, factores de crecimiento, enzimas, hormonas para fertilidad asistida, Insulina.
- Enzimas (L-asparaginasa, tripsina, quimio tripsina, etc.)
- Factores de crecimiento humano (G-CSF, factor de crecimiento hematopoyético)
- Anticuerpos monoclonales (Rituximab, Ibritumomab)
- Citosinas
- Interleucinas
- Interferones
- Vacunas y antígenos (Vacuna del HPV, Antígeno de la Hepatitis B)
- Oligo-nucleótidos anti-sentido (Fomivirsén)
- Terapia celular (Condrocitos autólogos cultivados, EPIDNTSC (Epidermal Neural Crest Stem Cell))

Tomando como base a Crommelin et al. (2005)⁷ las principales diferencias de los medicamentos biotecnológicos de los obtenidos mediante síntesis química (MSQ); son:

- Peso molecular.
- Compleja estructura tridimensional, caracterización, determinación de su estructura y propiedades fisicoquímicas, que afectan la pureza proteica y la actividad biológica.
- Estabilidad, química (pueden sufrir procesos de oxidación, deaminación, ruptura de puentes disulfuro, hidrólisis, etc.) física (agregación, adsorción, precipitación).
- E interacción de la proteína con los componentes de la formulación farmacéutica, factores inductores a una respuesta inmunogénica.

El proceso para la obtención del cultivo se denomina upstream, para garantizar la reproducibilidad del proceso la parametrización es un factor clave. Debido a la naturaleza biológica de las materias primas se requiere de condiciones especiales, en los procesos de producción que incluyen:

- Crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas
- Extracción de las sustancias de tejidos biológicos
- Técnicas de ADN recombinante (ADNr)
- Técnicas de hibridomas
- Propagación de microorganismos en embriones o animales

Purificación de la proteína: Se denomina down-stream e incluye etapas secuenciales para la purificación del producto. La pureza alcanzada en medicamentos de síntesis química es del 99% sin embargo en los MB es más complejo, aunque se considere que la glicoproteína está “pura”, existen diferentes isoformas de una misma glicoproteína que pueden tener diversas funciones. Algunas isoformas difieren en sus propiedades farmacocinéticas, y en su afinidad por receptores específicos, alteraciones que pueden ocurrir aún bajo las más estrictas condiciones de producción.

Análisis: El control de calidad durante la producción de los mismos es complicado, ya que la estructura heterogénea, la complejidad de las proteínas, las células que las producen, las diferentes condiciones en las que puede encontrarse estas células y los diversos mecanismos de producción pueden

dar lugar a distintas contaminaciones, que potencialmente pueden generar sustancias tóxicas. Las condiciones que requieren las células productoras de proteínas (oxigenación, nutrientes, temperatura, presión, etc.) favorecen también el crecimiento de microorganismos contaminantes, por lo que los controles de contaminación tienen que ser absolutamente estrictos.⁸ En muchos casos contienen moléculas de carbohidratos que matizan su actividad biológica. La cadena proteica puede presentar, además, hélices en distinto número, tamaño y configuración. Todo ello da lugar a una estructura compleja y con frecuencia inestable. En un anticuerpo IgG el sitio de fijación del antígeno se localiza en una parte, mientras que el lugar de fijación del complemento, la glicosilación y las interacciones con los macrófagos en otro nivel.

La calidad pasa por una variada y amplia gama de ensayos, incluyendo verificación de la pureza alcanzada y actividad biológica de la proteína. Las condiciones de crecimiento de las células utilizadas (pH, temperatura, nutrientes, etc.) permite el desarrollo de microorganismos contaminantes, con extremos controles de contaminación, lo cual impacta de forma directa el costo final del producto.

Formulación farmacéutica: Presentan una inestabilidad física y química mayor a los fármacos de síntesis química, la inherente estructura de la proteína y su grado de labilidad hacen que la forma y condiciones en la que la proteína debe incluirse en la forma farmacéutica, sin afectar propiedades estructurales y biológicas.

Almacenamiento y manipulación: durante su vida útil, los MB están expuestos a las condiciones de almacenamiento ó manipulación, que pueden acelerar su degradación química o cambios físicos (como la agregación o disociación) afectando la seguridad y eficacia del producto. La presencia de agregados proteicos ó de polisacáridos contribuye en la inducción de la respuesta inmune., por lo que resulta crítico el mantenimiento de la estabilidad en todo momento.⁹

2.3-Inmunogenicidad

Los MB al ser grandes estructuras proteicas son capaces de generar respuesta inmunológica, que constituye un problema importante ya que puede tener graves consecuencias clínicas, no se puede predecir la incidencia, las características de la respuesta inmunológica, ni cómo puede influir sobre el efecto terapéutico⁸. Pequeñas variaciones en el patrón de glicosilación debidas por factores como (cambios de pH, cambios en los estabilizantes empleados, etc.), que pueden derivar en problemas clínicos. Los factores relacionados con el paciente, como sus características genéticas, la administración del medicamento a dosis elevadas o con mayor frecuencia, y la patología del paciente debido a anticuerpos aumentados en una infección o disminuidos en una inmunosupresión aumentan la posibilidad de inmunogenicidad.

Las proteínas endógenas son menos inmunogénicas que las exógenas; el grado de glicosilación interfiere en la solubilidad, o protege a los determinantes antigénicos. En el proceso de purificación pueden permanecer impurezas proteicas ó polisacarídicas, que pueden desarrollar de inmunogenicidad. En la formulación farmacéutica se necesita prevenir la agregación proteica para minimizar el efecto. Lo anterior puede impactar en su seguridad y eficacia comprometiendo al paciente por la pérdida o neutralización de la actividad biológica de estos fármacos. Se han desarrollado estrategias para reducir la inmunogenicidad, entre las que se encuentran: síntesis de anticuerpos humanizados, utilización de fragmentos “core” de las proteínas, unión de proteínas a polímeros (PEG; dextranos), tratamiento con inmunosupresores, inducción de tolerancia inmunológica.

Una forma de maximizar la seguridad y eficacia a largo plazo es la utilización de los ensayos clínicos. Las guías de la EMEA establecen los ensayos clínicos, de farmacovigilancia y un proceso de autorización muy riguroso para la introducción de un producto original.

Tabla I.- Los factores que frecuentemente influyen en la generación de inmunogenicidad son:

- La naturaleza de la proteína.
- La vía de administración.
- La distribución.

- La dosis.
- La duración del tratamiento.
- Presencia de agregados y contaminantes.
- Las modificaciones estructurales.
- El paciente también influye ya que la respuesta inmunogénica a la misma molécula no se produce de forma igual en todos los pacientes.⁹

La generación de anticuerpos puede tener consecuencias significativas sobre el efecto terapéutico, ya que pueden fijarse a diferentes partes de la molécula anulando o disminuyendo su eficacia. Incluso la producción de anticuerpos que no neutralicen la molécula proteica puede influir sobre su farmacocinética y, por tanto, aumentar como disminuir su eficacia.^{10,11}

2.4-Farmacocinética

Los estudios farmacocinéticos de los medicamentos biotecnológicos son complejos. La determinación estructural en fluidos biológicos es compleja por la presencia de las proteínas endógenas y las provenientes a partir de los nutrientes. Sin embargo, los avances en las técnicas analíticas lo han hecho posible, y cada vez más asequible, si bien hay que recurrir a procedimientos sofisticados como inmunoensayo, espectrofotometría de masas, etc.¹² Muchas veces las dosis necesarias para producir el efecto terapéutico deben ser elevadas y pueden verse limitadas por las reacciones adversas que puedan originar”. En estos casos los MB llegan al torrente sanguíneo a través de la pared endotelial (los de menores pesos moleculares) a través del sistema linfático, vía el conducto torácico (los MB de pesos moleculares superiores a 15 kDa). Este último caso aumenta las probabilidades de que la proteína sufra degradaciones importantes, disminuyendo así su biodisponibilidad. La degradación puede comenzar ya incluso en la zona de inyección por la acción de proteasas endoteliales, dependiendo del tiempo que el fármaco permanezca en esa zona. Otro aspecto importante relacionado a la biodisponibilidad de los MB es su rápida disposición, ya que en general son degradados por proteasas y se excretan rápidamente vía renal.

Tabla II.- Características farmacocinéticas de los fármacos biotecnológicos

- Biodisponibilidad oral muy baja
- Distribución tisular difícil
- Degradación por enzimas proteolíticas
- Excreción rápida a través del riñón
- Generación de anticuerpos neutralizantes
- Semivida de eliminación corta
- Frecuente fenómeno de “flip-flop” cuando se usa por vía sc.

2.5-Biocomparables

La comercialización de los medicamentos biocomparables (FBIO) presenta una problemática distinta a lo que sucede con los genéricos de los fármacos de síntesis química (FSQ). En el caso de los FBIO, la bioequivalencia entre los biocomparables y los medicamentos biotecnológicos de referencia es absolutamente necesaria, no siendo así el caso de los genéricos de los FSQ. Dos productos biocomparables ni son idénticos al producto original ni entre sí. Existen diferentes pruebas in vitro que se utilizan para comparar las características estructurales de los biocomparables con el medicamento original. Estas pruebas incluyen la similitud de las secuencias de los aminoácidos primarios, las propiedades hidrofóbicas, etc. La determinación de la similitud de estructuras se realiza mediante resonancia magnética nuclear o espectroscopia de masas, y la predicción de la inmunoreactividad utilizando análisis basados en anticuerpos conformacionales.¹³

La introducción de los biocomparables nos enfrenta a nuevos desafíos como la generación de inmunogenicidad. Actualmente no se dispone de medios que permitan predecirla para un determinado medicamento biocomparable. Por tanto, resulta imposible establecer la trascendencia que pueda tener no sólo en términos de incidencia sino, sobre todo, en sus consecuencias clínicas. Por ello, además de demostrar la bioequivalencia se deben aplicar programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos, sobre todo si la información disponible sobre la seguridad del biocomparable es limitada. La Agencia Europea de

Medicamentos ha establecido unos requisitos específicos para la aprobación de biosimilares (biocomparables en México), donde se recoge la necesidad de realizar ensayos clínicos y los citados programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos.⁸⁻¹⁰

A su vez, la inmunogenicidad se sitúa como el principal problema al que se enfrentan los biocomparables. Por métodos analíticos no se detectan modificaciones en las moléculas de los biocomparables en relación con los de patente, pero el sistema inmunológico humano es más selectivo y puede reaccionar ante ellas con consecuencias clínicas difícilmente previsibles. En la inmunogenicidad pueden intervenir diversos factores, algunos dependen de las propiedades estructurales como la glicosilación o las variaciones en las secuencias de estructuras, pero otros obedecen a diversos factores como: impurezas, vías de administración, dosis y duración del tratamiento, ensayo, características del paciente y otros factores poco conocidos.⁹

Características entre genéricos y biocomparables

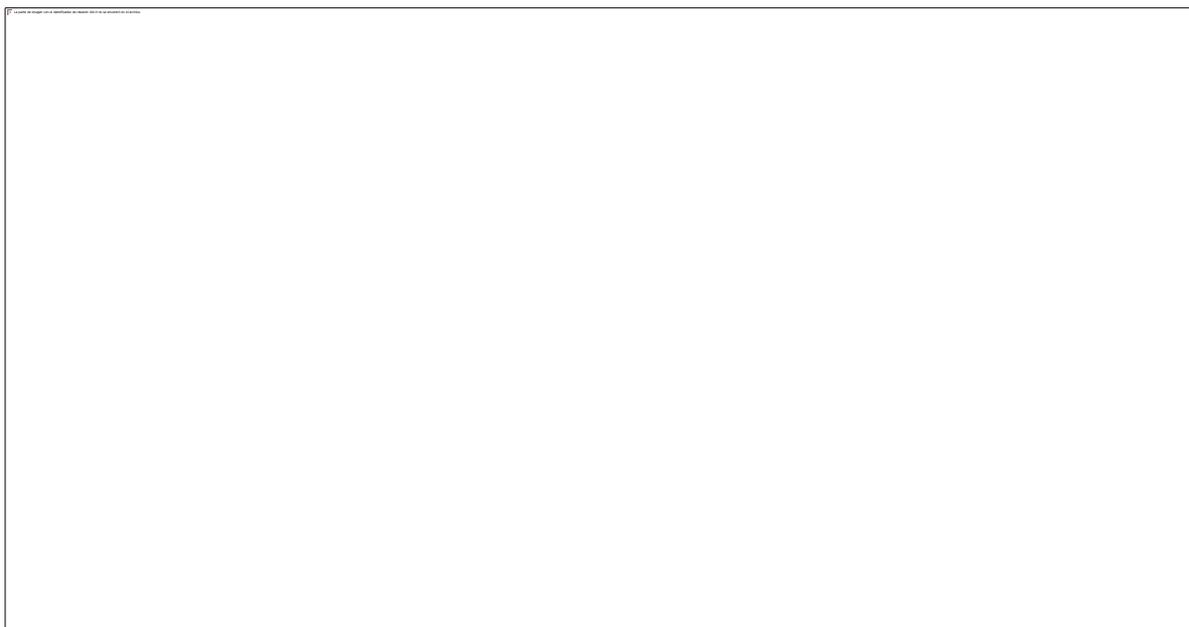


Figura I.-Características de los genéricos y biocomparables, figura adaptada de la referencia equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos, (informe INESME).¹⁴

2.6-Administración y uso en la atención

La vía oral para los medicamentos biotecnológicos, es un problema debido a la presencia en el tracto digestivo de enzimas proteolíticas encargadas de la hidrólisis proteica, por lo que su uso se centra en formulaciones por vía subcutánea e intravenosa. Salvo en algunos casos de tratamiento hormonal sustitutivo, como la diabetes mellitus o de ciertas vacunas, el ámbito de aplicación de los medicamentos biotecnológicos es el hospitalario.

Comúnmente tienen requisitos de dosis y régimen específico que requieren de supervisión por parte de los profesionales de la salud para su aplicación. Por ejemplo, regímenes de fármacos oncológicos son particularmente complejos; los pacientes pueden tomar varios fármacos prescritos en las diferentes especialidades y otros medicamentos varias veces al día para tratar el cáncer, disminuir los efectos secundarios, y mejorar el sistema inmunológico del paciente.^{6,15}

Este tipo de asistencia se realiza comúnmente de tres formas:

1. Los pacientes pueden recibir inyecciones o infusiones intravenosas en consultorios médicos;
2. Los pacientes con enfermedades crónicas o sometidas a tratamiento de quimioterapia pueden visitar centros de terapia de infusión continua;
3. Pacientes que estén tomando auto inyectables, orales, inhalables o aquellos usando parches pueden necesitar asistencia en los consultorios médicos, los hospitales con atención ambulatoria.

Su actividad biológica es dependiente con el proceso biológico y la calidad del sistema de medicación implementado en el servicio de salud, siendo esencial de la cadena de frío para su conservación y mantenimiento de su actividad, se deben cumplir los requisitos específicos para la manipulación, la entrega, almacenamiento y preparación antes de la administración, la distribución de medicamentos especiales a menudo exige una gestión eficiente, exigiendo a los fabricantes adoptar ciertas prácticas en esta área para la distribución de estos fármacos buscando distribuidores especializados para ayudar a entregar sus productos.

2.7-Farmacovigilancia

La seguridad es un aspecto fundamental para los medicamentos de origen biotecnológico, tradicionalmente se enfoca al período post-marketing o post-autorización de venta, se centra comúnmente en los ensayos clínicos y efectos adversos. Actualmente hay un cambio de paradigma, buscando proactivamente la gestión de riesgos y beneficios en estadios de pre y post-aprobación, incluyéndose una fase de maduración de la gestión de riesgos, en el diseño y arquitectura de las guías del medicamento. Según la International Conference on Harmonisation (ICH) y el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) se está frente a dos conceptos en la gestión de la farmacovigilancia:

- **Farmacovigilancia de especificidad**, que resumen el grado de conocimiento sobre el medicamento biotecnológico, identificando los riesgos en la etapa de registro: riesgos potenciales y ausencia de datos estratégicos, de utilidad para la construcción de los planes de farmacovigilancia.
- **Planes de farmacovigilancia**: surgen del entendimiento entre las agencias reguladoras y la industria, durante el ciclo de vida del medicamento, se pretende involucrar a los profesionales de la salud y pacientes, confiriendo transparencia a una futura regulación. Se lleva a cabo en proteínas recombinantes evaluadas en ensayos clínicos actualmente, en las siguientes categorías terapéuticas: antidiabéticos, inmunoestimulantes, reguladores del calcio, fibrinolíticos, citostáticos, antifibrinolíticos, hormonas de crecimiento, inmunosupresores e interferones, entre otros.¹⁶

2.8-Impacto económico

El denominador común de los medicamentos biotecnológicos es su precio elevado y el impacto creciente que tienen en la factura de los sistemas públicos de salud, lo cuales velan por su sostenibilidad y viabilidad a largo plazo. Los

sistemas de fabricación, radicalmente diferentes a los medicamentos de síntesis química, y la necesidad de establecer múltiples controles de calidad y seguridad, encarecen los costes de producción de forma notable. Así mismo debido a la necesidad de realizar una valoración suficiente del perfil de seguridad del producto, la complejidad y el coste del desarrollo de estos medicamentos es superior. Otro factor contribuyente es el tamaño de la población diana, que en muchos casos se trata de enfermedades raras, en los que el precio elevado es una forma de asegurar el retorno de la inversión realizada.^{17,18}

Los fármacos de origen biotecnológico representan alrededor del 15% del arsenal terapéutico disponible y su número aumenta de forma más rápida que la de los medicamentos convencionales obtenidos por síntesis química (MSQ). La investigación tanto experimental como clínica de los medicamentos biotecnológicos duplica a la de los de síntesis química.

El rápido avance científico en genómica, y fisiología celular ha hecho que los medicamentos biotecnológicos se desarrollen en diversas áreas, como: oncología, hematología, neurología, padecimientos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, metabólicas y otras enfermedades crónico-degenerativas que, en algunos casos, se han ajustado a necesidades específicas de pacientes (medicamentos huérfanos).¹⁹

Las especialidades médicas con mayor uso de medicamentos biotecnológicos son: oncología con un 57,9%; 29% para el área de inmunología y 18% para hematología con cifras para el resto de áreas (9% y 25%, respectivamente).^{20, 21} Los agentes más utilizados en Hematología son: factores de Crecimiento Hematopoyético (FCH) como el factor de crecimiento granulocítico y granulomonocítico (rHU G-CSF y rHu GM-CSF) y los agentes eritropoyéticos (eritropoyetina alfa y beta y darbepoetina; los interferones, los fármacos para coagulopatías congénitas, los anticuerpos monoclonales o los agentes contra dianas moleculares). En el área de oncología los anticuerpos monoclonales murinos, quiméricos o humanizados, agentes dirigidos a dianas específicas, citoquinas, factores de crecimiento hematopoyéticos, etc. se han incorporado al arsenal terapéutico para mejorar la eficacia de los tratamientos contra el cáncer.¹⁰ En el área de inmunología las enfermedades autoinmunes

sistémicas (EAS) son tratadas con inmunomoduladores e inmunodepresores como medidas terapéuticas centrales en el control de la pérdida de auto tolerancia, han mejorado sustancialmente la calidad de vida y disminuido significativamente la morbi-mortalidad asociada a estas enfermedades.

Basándonos en la información anterior y en el Informe de Rendición de Cuentas de la Administración Pública federal 2006-2012 del INP²², los servicios clínicos con mayor uso de medicamentos biotecnológicos, son los servicios de oncología, inmunología y hematología de pacientes hospitalizados y sus respectivas unidades de atención ambulatoria, Área de quimioterapia Ambulatoria (AQuA) e Inmunoterapia de corta estancia (ICE), el proyecto ha sido desarrollado en estas áreas clínicas.

2.9-El Farmacéutico en el sistema de medicación.

El farmacéutico, por su formación general en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria, tiene la capacidad para analizar e implantar mejoras en los circuitos de prescripción, dispensación y administración de medicamentos, lo cual repercute en una mejora de la seguridad global de la utilización de medicamentos. El objetivo principal del farmacéutico clínico es mejorar la calidad asistencial del paciente mediante una atención individualizada a través de la validación de las prescripciones médicas y del seguimiento Farmacoterapéutico, que permita una farmacoterapia efectiva, segura y eficiente (figura II).

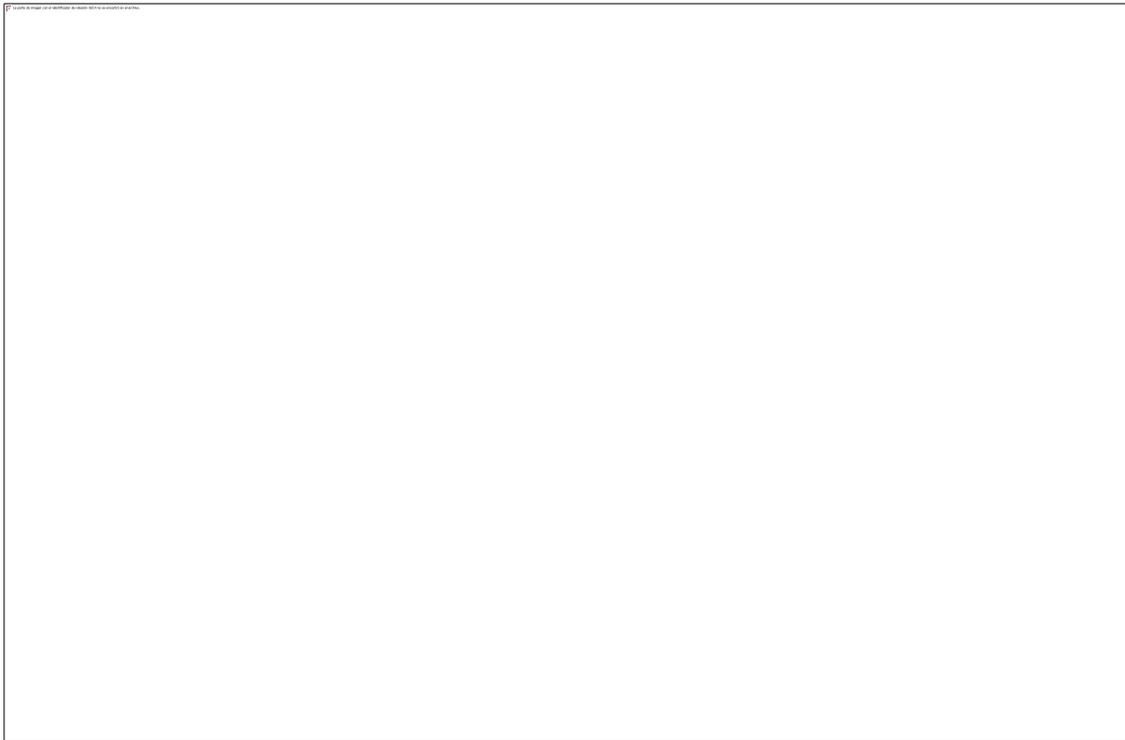


Figura II.- Áreas de intervención del Farmacéutico Hospitalario

Las guías de la Sociedad Americana de Farmacia Hospitalaria describen el papel que puede ejercer el farmacéutico en la revisión de las dosis de los medicamentos, efectos adversos, interacciones farmacológicas y reducción de costes de hospitalización e incluso consideran la necesidad de la disponibilidad diaria de un farmacéutico especializado en el área de cuidados intensivos pediátricos,^{23,24} A pesar de que varios estudios describen la aportación de estos profesionales en términos de seguridad y de coste económico,^{23,25} en nuestro país, a día de hoy, los Servicios de Farmacia no pueden destinar un farmacéutico a la realización de actividades clínicas de forma exclusiva.

Las labores que el farmacéutico puede desempeñar se ven reflejadas en tres grandes grupos de actividades:

Labores clínicas asistenciales: encaminadas al uso racional de los medicamentos y a la reducción de errores de medicación a través de la validación de las órdenes médicas. La revisión global del tratamiento Farmacoterapéutico para evitar errores tanto de prescripción, como de transcripción por parte del personal de enfermería, son un filtro más de seguridad antes de la administración del medicamento. Cobra especial importancia en esta fase la comprobación de los ajustes de dosis, el análisis de

las posibles interacciones y su significado clínico, la confirmación de la continuación o suspensión de tratamientos en función del plan establecido por los facultativos responsables, así como la revisión global de las nutriciones enterales o parenterales en términos de aportes y limitaciones técnicas en la elaboración, como la posible precipitación de los iones calcio y fosfato. El farmacéutico debe liderar estrategias para la prevención de errores de medicación apoyando la implementación de una cultura de seguridad en la Unidad Clínica y encargarse de realizar tareas de Farmacovigilancia y de comunicación de los acontecimientos adversos a medicamentos ocurridos en la unidad.

Labores logísticas: relacionadas con una búsqueda de puntos débiles y la optimización del circuito de utilización del medicamento. El farmacéutico integrado en la unidad se convierte en la referencia para el personal de enfermería de cara a las incidencias diarias con las que se encuentran, independientemente del sistema de distribución de medicamentos con que cuente cada hospital. Los puntos débiles, como la gestión y óptima conservación de fármacos termolábiles, la logística de distribución y almacenamiento de sueros, nutriciones enterales, parenterales y, en general, productos farmacéuticos de gran volumen, permiten al farmacéutico solventar problemas reales, que, si bien clínicamente poco complejos, proporcionan una visión global de todo el proceso real de utilización de medicamentos en la unidad. Asimismo, facilitan en gran medida el farmacéutico tanto al personal facultativo como al de enfermería.^{24,26-28}

Labores docentes y de investigación: el farmacéutico especialista debe actuar como supervisor de los residentes de Farmacia Hospitalaria que roten por la unidad y podrá participar en la formación de residentes de pediatría en lo que a estrategias de seguridad y revisiones farmacoterapéuticas se refiere. Igualmente, el farmacéutico deberá diseñar herramientas de evaluación para alcanzar los estándares requeridos por la institución.²⁴

2.10-Atención farmacéutica (AF)

Engloba todas las actividades que realiza el profesional farmacéutico orientadas al paciente con el propósito de conseguir el máximo beneficio posible en términos de salud mediante un control y seguimiento de la farmacoterapia. El objetivo principal es identificar, prevenir y resolver desviaciones que provocan que no se alcancen los objetivos terapéuticos, evaluando los problemas de salud de los pacientes desde la perspectiva de la necesidad, efectividad y seguridad de medicamentos.

La AF es una intervención que facilita el logro de los resultados esperados de la farmacoterapia y minimiza la aparición de los no deseados. Los elementos que la integran son: a. dispensación, b. indicación farmacéutica, c. seguimiento farmacoterapéutico y d. educación para la salud.²⁹

El Seguimiento Farmacoterapéutico es la parte central del ejercicio profesional que es visible y tangible para el paciente, ya que corresponde a la interacción cotidiana entre el farmacéutico y el paciente. Es la forma en la que el profesional atiende realmente a las necesidades del paciente para alcanzar los objetivos de la farmacoterapia (necesaria, efectiva y segura). Por lo tanto, se requiere, identificar, resolver y prevenir problemas de salud relacionados con la medicación que interfieran con estos objetivos, y garantizar una mejor evolución del paciente. El Seguimiento Farmacoterapéutico debe tener una estructura y unas características suficientemente comunes para ser identificadas de un día a otro, de un farmacéutico a otro.

Una vez se ha establecido la relación farmacéutico-paciente, el proceso asistencial presenta tres grandes etapas:

1. Análisis o valoración de la situación. El farmacéutico realiza un análisis de la situación del paciente en relación con los medicamentos. Incluye la identificación de problemas de salud relacionados con la medicación que se deban prevenir o resolver.
2. Plan de actuación. El médico y el farmacéutico determinan conjuntamente los objetivos de la farmacoterapia y las intervenciones farmacéuticas. El plan de actuación se diseña para:

a. Resolver los posibles problemas de salud relacionados con la medicación.

b. Alcanzar los objetivos de tratamiento para el paciente

c. Prevenir posibles problemas de salud relacionados con la medicación.

3. Control y evolución del paciente. Periódicamente el paciente y el farmacéutico evalúan si se han cumplido los objetivos de la farmacoterapia en función de la evolución de los problemas de salud. Se identifican nuevos problemas de salud relacionados con la medicación y se brinda asistencia continuada.

2.11-Estudios de utilización de medicamentos

La OMS define a los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como investigaciones que analizan “la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes” (serie informes Técnicos nº 615,1977).

El grupo de expertos del drug utilization research group (DURG) los define como: “trabajos de investigación sobre los aspectos cuantitativos y cualitativos

de los determinantes del uso de medicamentos y de sus efectos, en pacientes específicos o en la población general”.

La utilización de medicamentos se considera un indicador socio sanitario, siendo los EUM la herramienta que permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención; esto ha conducido a la extensión del área, que incluye el desarrollo de los indicadores de calidad del uso de los medicamentos.³⁰ Los EUM aportan una descripción real del uso de los medicamentos, de sus consecuencias prácticas, con la posibilidad de lograr una práctica terapéutica óptima.

El proceso de evaluación de cualquier medicamento incluye tres pasos complementarios:

- 1.- La evaluación de los beneficios de los medicamentos, por ejemplo, la evaluación cuantitativa y cualitativa de su eficacia.
- 2.- El estudio del riesgo de los medicamentos, tanto en estudios controlados como en condiciones normales de cuidado, y
- 3.- La evaluación del impacto de los tratamientos en la historia natural de la enfermedad y en la sociedad.³¹

Analizar los hábitos de prescripción permite valorar si se hace un uso racional de los medicamentos y por tanto la calidad de la prescripción. Un uso racional de medicamentos supone el empleo de aquellos que son eficaces y seguros, en indicación, dosificación y forma farmacéutica adecuada, además los medicamentos deberían estar fácilmente disponibles a un coste razonable. Una condición indispensable para valorar si el medicamento se utiliza de forma racional es tener información suficiente sobre el mismo^{32,33}

2.12-Seguridad en la utilización de los medicamentos.

El proceso asistencial al paciente, con respecto al tratamiento farmacológico y la cadena de procesos que constituyen el manejo de medicamentos tiene como objetivo garantizar la eficiencia terapéutica; para que todos los procesos en el sistema de medicación se desarrollen de forma óptima es necesario asumir la calidad farmacoterapéutica y la seguridad en el paciente.

El farmacéutico, desde la asunción de la atención farmacéutica, está comprometido con la efectividad, seguridad y calidad de vida del paciente relacionado con la salud; debe estar atento a las oportunidades de mejora en la calidad de la farmacoterapia que recibe el paciente e identificar morbilidad terapéutica. Cuantificar esta situación (identificación de pacientes) y sus causas (fallos en el sistema), en cualquier entorno asistencial.

La seguridad de los pacientes constituye en la actualidad una de las preocupaciones relevantes de los sistemas sanitarios, y el uso de los medicamentos es una de las áreas de atención prioritarias. La mayoría de los incidentes médicos es el resultado de errores humanos; los cuales pueden ser debidos a prolongadas horas de trabajo y a procesos complejos en los servicios de salud.³⁴ Los errores pueden ocurrir independientemente de la habilidad, el conocimiento o la experiencia. Los olvidos y la falta de atención son comunes en tareas que requiere personal experto³⁵; Por lo tanto, algunos errores pueden ser esperados aún en las mejores organizaciones³⁶. Modelos humanos conductuales sugieren que, si hay más que un modo de hacer algo, intentaremos probarlo. La prevalencia mundial de eventos adversos asociados a errores de medicación se considera inaceptable; a pesar de los esfuerzos para mejorar la seguridad de los medicamentos a través de informes, evaluaciones, y prevención de errores la OMS (2012) estima que más del 50% de todos los medicamentos se prescriben, dispensan, y administran inadecuadamente. Sin embargo, estas cifras subestiman el tipo de errores debido a la escasa notificación³⁷. Por lo tanto, la seguridad de los medicamentos es un importante y urgente desafío global.

Estudios en distintos países, han estimado la incidencia de acontecimientos adversos por la asistencia hospitalaria entre el 3,7 y el 17% de los cuales un 14,5 y un 37,4% son debidos a medicamentos³⁸ Aproximadamente el 40% de los acontecimientos adversos son debidos a errores médicos y, por tanto, evitables. A partir de la publicación de los primeros estudios, la seguridad de los pacientes se ha enfocado desde la perspectiva de los sistemas. Esta orientación reconoce la falibilidad humana, su objetivo es rediseñar los sistemas para que los errores no ocurran y, en caso de que ocurran, minimizar sus efectos³⁹.

El proceso asistencial al paciente, tratamiento farmacológico y la cadena de procesos que constituyen el manejo de medicamentos tiene como objetivo garantizar la eficiencia terapéutica; para que todos los procesos en el sistema de medicación se desarrollen de forma óptima es necesario asumir la calidad farmacoterapéutica y la seguridad en el paciente. Los procesos de selección, adquisición, prescripción, validación, dispensación, administración y control de medicamentos implican múltiples interacciones, y actividades de elevado riesgo causantes de error. Los incidentes o errores asociados a los medicamentos son frecuentes, muy poco denunciados y su prevención es un desafío que los líderes en cada institución de salud deben tener presente. El primer paso para lograr un sistema más seguro es reconocer que los errores son inherentes a la naturaleza humana, por lo tanto, el diseño del sistema de medicación tiene que disminuir la posibilidad de cometerlos. Con un sistema ordenado, con personal capacitado y procesos eficaces se pueden evitar un gran número de ellos³⁷.

El error humano es inevitable, especialmente en los sistemas de salud, en el pasado los errores se atribuían al "comportamiento negligente" o "error humano", observadores e instituciones culpaban las flaquezas de los profesionales médicos y personal del hospital, hoy en día, la mayoría de errores son reconocidos como sistemáticos y propensos a la repetición surgiendo nuevos enfoques para combatirlos⁴⁰.

Un error de medicación es cualquier error que se produce en cualquiera de los procesos del sistema de utilización de los medicamentos (drug-use-system error). El NPSA (National Patient Safety Agency) describe un error de medicación como: "cualquier incidente donde hubo un error en el proceso de prescripción, distribución, preparación, administración, supervisión, independientemente si el daño ocurrió o es posible que ocurra". Ferner y Aronson et. al. lo definen como un acontecimiento evitable relacionado con la medicación que causa un fracaso el proceso de tratamiento, que conduce o tiene el potencial para conducir daño en el paciente.

El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define los errores de medicación como: "cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización

inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor⁴¹.

La complejidad de los procesos de selección, adquisición, prescripción, validación, dispensación, administración y control de medicamentos aumenta el riesgo de errores que a su vez producen efectos adversos en los pacientes. Con un sistema ordenado, con personal capacitado y procesos eficaces se pueden evitar. Los incidentes o errores asociados a las medicaciones son frecuentes, muy poco denunciados y su prevención es un desafío que los líderes en cada institución de salud deben tener presente. El primer paso para lograr un sistema más seguro es reconocer que los errores son inherentes a la naturaleza humana, por lo tanto, el diseño del sistema de medicación tiene que disminuir la posibilidad de cometer errores.

2.13-Seguridad del paciente.

La seguridad de los pacientes se considera una dimensión imprescindible cuando hablamos de calidad asistencial; la OMS la define como la “reducción del riesgo de daños innecesarios relacionados con la atención sanitaria hasta un mínimo aceptable, el cual se refiere a las nociones colectivas de los conocimientos del momento, los recursos disponibles y el contexto en el que se prestaba la atención, ponderadas frente al riesgo de no dispensar tratamiento o de dispensar otro”.^{33,42} Para comprender más como se producen los incidentes o daños derivados de errores de medicación o los eventos adversos prevenibles el Modelo de Reason o Modelo de queso suizo en la figura III considera que existen factores que pueden ayudar a producir estos daños al paciente: las fallas activas que son actos inseguros de personas involucradas en el proceso y las condiciones latentes que están intrínsecas en el proceso y procedimiento. Atender estas condiciones latentes con un enfoque sistémico que considera las etapas del proceso de atención más que en la persona que realizan dicha acción, conduce a la gestión de riesgo proactiva (preventiva) en vez de reactiva (correctiva) por medio de barreras o acciones.^{43,44}



Figura III. Estructura del Modelo de Queso Suizo.⁴³

3.-ANTECEDENTES

Es a partir de los estudios clínicos y la evaluación del uso de medicamentos, que se han demostrado problemas de alta complejidad que afectan o ponen en riesgo la seguridad de los pacientes (ver tabla III), para lo cual se han adoptado diferentes medidas para solucionarlos: de tipo administrativo (control de precios, exclusión de ciertos medicamentos de la financiación de la seguridad social, creación de formularios institucionales con listas restringidas de

medicamentos prescribibles, limitación de talonarios de recetas para los prescriptores y otras) así como de tipo cultural (formación continua, edición y distribución de guías para la prescripción, boletines periódicos y material impreso).³¹ Los acontecimientos adversos derivados del uso clínico de medicamentos son una problemática emergente por el evidente daño que se puede generar a un paciente y en los últimos años ha acaparado la atención de profesionales, organizaciones y administraciones sanitarias ⁴⁵.

Kaushal et al. (2001) han descrito los factores que aumentan el riesgo de errores de medicación, entre los que se encuentran: la gravedad del paciente, la urgencia, medicamentos poco comunes, medicación múltiple, interacciones medicamentosas, compromiso renal, hepático y el uso de fármacos potentes.⁴⁶

T'Jong et al. (2001) Publicaron en un estudio realizado en Holanda con 237 pacientes hospitalizados que el 90% de los niños recibía al menos un medicamento al margen de las condiciones autorizadas, situación que afectaba a más del 65% de las prescripciones.⁴⁷ Estos mismos autores en otro estudio ⁴⁸ con 293 pacientes hospitalizados y 1017 medicamentos, encontraron que un 72% se usa al margen de la ficha técnica y afecta al 91% de los pacientes.

Pandolfini et al. (2002) publicaron los resultados de un estudio que incluía 1461 niños en 9 hospitales italianos, con uso "off-label"; en el 60% de las prescripciones se afectaba a un 81% de los pacientes y a un 89% de los que recibían medicamentos. En la mitad de los casos el uso no autorizado era por empleo de dosis o intervalos inadecuados con predominio de la sobredosificación. No existían diferencias en cuanto al porcentaje de uso al margen de la ficha técnica para los diferentes grupos de edad. Para los fármacos del grupo C el uso "off-label" afectaba a la totalidad de los medicamentos utilizados. 20 principios activos suponían el 73% de las prescripciones.⁴⁹

Otero et al. (2005) encontraron un total de 60 tipos de errores, 38 eventos adversos prevenibles asociados a medicamentos. El 70%, de estos errores se originaron en los procesos de prescripción y en una proporción del 28.3% habían sido originados en el seguimiento del tratamiento farmacológico. Los errores de prescripción más frecuentes fueron la prescripción de

medicamentos en dosis más altas que las recomendadas (21,7%), la selección inapropiada del medicamento (15,0%) y la falta de prescripción de un medicamento necesario para tratar la enfermedad de base o para prevenir el efecto adverso.

En (2005) Pandolfini y Bonati⁵⁰ revisaron los artículos publicados sobre uso al margen de ficha técnica de medicamentos en niños. Identificaron 30 trabajos publicados entre 1980 y 2004, de los que 18 se habían realizado en hospitales, de ellos 7 en unidades neonatales y 12 en pediatría extra hospitalaria. El porcentaje de prescripciones fuera de autorización oscilaba entre el 11 y el 80% en medio hospitalario y entre el 9 y el 33% en el extra hospitalario. Entre el 16 y el 97% de los pacientes incluidos en los estudios había recibido al menos un medicamento en condiciones distintas de las autorizadas.

Colpeart et al (2006), Marcin et al, Miller et al (2007), han revelado que los errores en la medicación ocasionaron en EE.UU más de 7.000 muertes anuales y que casi un 2% de los pacientes presenta EM prevenibles durante su estancia en el hospital. Los errores ocurren frecuentemente tanto en la prescripción, dispensación y la administración de los fármacos, los más frecuentes son debido a cálculos incorrectos de la dosis, a errores en la dilución y frecuencia de administración, e inclusive por la mala e incompleta transcripción de una indicación, la redacción incorrecta y la ilegibilidad de la misma.

Jason B. Sauberan L et al. (2010) Estudio de casos, describe el origen y soluciones de errores de dispensación neonatal de 5 casos, encontrando que el apoyo multidisciplinario ayuda a identificarlos y corregirlos.⁵¹

Salvatore Italia H et al.(2015) Describió la utilización y seguridad de medicamentos en uso pediátrico y la prescripción de fármacos en Alemania, datos colectados de 3013 niños en la utilización de medicamentos, estudio de corte de niños mayores de 15 años utilizando un cuestionario de seguridad en la administración, obteniendo que el 69% de los reportes se trataron de medicamentos de libre venta, 31% fueron prescritos y los grupos de

medicamentos de mayor uso son los antiinflamatorios 10.3% analgésicos 70.1% y antihistamínicos 5%.⁵²

Hui-chu ang H et al. (2016), 30013 pacientes fueron revisados en un estudio de cohorte retrospectivo del 1999 a 2009, comparando el impacto de la introducción de medicamentos de origen biotecnológico, encontrando un incremento de 53.2% a 70.3% del total del costo durante el periodo de estudio.⁵³

Un estudio realizado por el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG) en referencia al gasto en medicamentos de uso pediátrico encontró: 15 medicamentos con el mayor gasto para el año 2005 y 2006, de los cuales los medicamentos biotecnológicos representaron el 40% y 20%. Por lo que se debe analizar cuidadosamente los aspectos relacionados para adquirir los de mayor beneficio, por su eficacia, seguridad, y su costo-efectividad.⁵⁴

Referencia	País	Diseño	Origen	Tipo de off-label	Medicamentos evaluados	Pacientes incluidos
Chalumeau M et al. Arch dis child 2000;83:502-5	Francia	P	PED	Ind/edad/dosis/via	2522	989
Gavrilov V. et al. Isr Med Assoc J 2000;2:595-7	Israel	R	PED	Edad/dosis	-	
Bucheler R et al. BMJ 2002;324:1311-2	Alemania	R	BD	Ind/dosis/form	1592006	-
Horen B et al. Br J Clin Pharmacol 2002;54:665-70	Francia	P	RAM	Ind/edad/dosis/via	-	1419
Schirm E at al. Pediatrics 2003;111:291-5	Holanda	R	BD	Ind/edad/dosis/via/form	66222	18943
Ekins-Daukes S et al. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:349-53	UK	R	BD	Edad/dosis/form	215	17715
Pandolfini C et al. Acta Pediátrica 2005;94:753-7	Italia	P	PED	Ind/edad/dosis/via/form	8476	9917
Abebe Zeleke T et al. Archivos de medicina 2014;7:18	Etiopía	P	PED	Ind	384	223
Jason B. Sauberan L et al. Am J Health Syst Pharm 2010:1079	Estados Unidos	EC	PED	Edad/form/disp	386	5
Salvatore Italia H et al. John Wiley & Sons,Ltd 2015:24:1133-1143	Alemania	P	PED	Edad/ind/via	2489	3013
Hui-chu lang H et al. International Journal Rheumatic Diseases 2016	Taiwan	R	BD	Costo	3	-

Tabla III.-Estudios publicados sobre condiciones de uso de medicamentos en pediatría.

R: retrospectivo; P prospectivo; PED: pediatría; BD: base de datos; RAM: Notificación de reacción adversa a medicamentos; IND: indicación; DISP: dispensación FORM forma farmacéutica; EC: estudio de casos. La utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas se denomina en inglés "off-label"

En una revisión sistemática de 65 estudios de 13 países, se registraron una tasa de error promedio de 52 errores por 100 admisiones y 24 errores por 1000 días paciente⁵⁵. Revisiones sistemáticas y meta análisis de estudios de calidad han examinado la eficacia de los enfoques diseñados para reducir errores de medicación, las cuales varían ampliamente en calidad. Como resultado los clínicos, educadores, investigadores y a las autoridades les resulta difícil hacer decisiones sobre las prácticas de medicación segura debido a los hallazgos contradictorios. Los gestores de la seguridad de la medicación proporcionan estrategias para salvaguardar cualquiera de las etapas anteriores, se interceptan alrededor del 86 % de errores por los médicos, enfermeras o farmacéuticos. Las enfermeras proporcionan una defensa de seguridad contra errores de medicación, pero, al mismo tiempo, tienen el potencial de colocar a los pacientes en peligro, es vital que su práctica se base en pruebas de calidad, e intervenciones efectivas para la reducción de errores en la administración⁵⁶.

Los errores de medicación con mayor prevalencia se asocian con las interrupciones durante la administración de medicamentos. En este contexto, las interrupciones son definidas como interrupción de la actividad primaria – la administración de medicamentos- para realizar una tarea secundaria, causando al personal de enfermería la necesidad manejar un número de tareas simultáneamente⁵⁷.

Estudios internacionales han encontrado que las enfermeras prefieren acercarse a colegas para obtener información que ayude a la toma de decisiones, que tener acceso a recursos como bases de datos confiables, los motivos para esto incluyen la conveniencia y la eficacia de tiempo, una falta percibida de habilidades de ordenador y niveles bajos de confianza ya que los registros en línea requieren la palabra de búsqueda y la selección de frase⁵⁸.

Las características ambientales que pueden conducir a problemas durante la administración de medicamentos incluyen la pobre iluminación, altos niveles de ruido, espacio de almacenaje restringido causando superficies de trabajo desordenadas, pobre disposición de espacios de medicación, una falta de intimidad en espacios de medicación; cada uno de estos factores puede ser asociado con fatiga, tensión, distracción e interrupciones. Los factores exógenos, deben ser considerados para reducir al mínimo errores de medicación. Se ha demostrado que la habilidad en enfermería para el cálculo

de medicamentos es muy pobre, y que podría representar del 10-20 % de errores de medicación. Además, ha sido relatado durante más de cuatro décadas que la profesión de enfermería tiene la dificultad para la realización de tareas matemáticas como conversiones de unidad, cálculos de dosificación y fluidos. Es importante averiguar cómo ocurren los errores de medicación, lo cual se logra principalmente por un reporte adecuado; que permita planificar estrategias en la reducción de errores, teniendo una comprensión clara de que constituye un error de medicación⁵⁹.

La revisión de enfoques diseñados para disminuir los errores de medicación se resume en la tabla IV:

Tabla IV.- Intervenciones para disminuir los errores de medicación.

Abordaje	Intervención específica	Resultados
Administración de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Se vigiló el proceso de distribución de medicamentos a pacientes comparando a quienes no fueron vigilados. -Administración de medicación primaria contra sistema tradicional. 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ningún paciente presentó errores de medicación ◆ Pequeña reducción de errores con un sistema de administración primario ◆ Aumento la cantidad de errores por parte de la enfermera al inicio de la intervención⁶⁰ (Wimpenny y 2010 Kirkpatrick)
Doble verificación	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Doble verificación comparada con simple verificación 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Algunas pruebas sugieren que si se verifican las órdenes de medicación por dos enfermeras antes de la distribución se reduce considerablemente la incidencia de errores de medicación⁶¹ (Hodgkinson et al. 2006)
Manejo de interrupciones laborales	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sin interrupciones mientras se prepara y administran medicamentos ▶ Verificación de la medicación antes de la administración 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reducción del número de interrupciones durante una administración de medicación ◆ Reducción de las interrupciones⁶² (Raban & Westbrook 2014)
Capacitación y entrenamiento	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gestión de riesgos combinada / programa de capacitación del farmacéutico clínico ▶ Revisión de Administración de Medicación y comité de Seguridad /gestión de riesgos 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reducción significativa de errores de medicación auto cometidos (Integración del comité/gestión de riesgos para la reducción de errores de medicación)⁶¹ (Duckers et al. 2009, Keers et al. 2014)
Sistemas de apoyo tecnológicos para administración de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Educación en enfermería ▶ Simulación basada en aprendizaje comparado con lecturas didácticas ▶ Programa de educación de CD-ROM interactivo 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Los participantes que completaron el programa de educación obtuvieron altos puntajes en el examen de seguridad. ◆ La reducción de rangos de error de medicación observados en el grupo expuesto a la educación de simulación.⁶³ Manías et al. 2012, Keers et al. 2014)
Tecnología de lectores de código de barras	<ul style="list-style-type: none"> ▶ La administración de medicación registra la tecnología de Lectores de código de barras. ▶ Sistema de distribución en dosis unitarias ▶ Bombas/dispositivos de infusión 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Errores de administración reducidos ◆ Reducción de errores en el cálculo de dosis ◆ Reducción de errores de medicación⁶⁴ (Raban & Westbrook 2014)
Protocolos y directrices	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sistemas de almacenaje de medicamentos ▶ Estandarización de las concentraciones de infusiones 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reducciones de errores de medicación⁶¹. (Hodgkinson et al. 2006)

3.1- La distribución del proyecto de investigación:

La distribución de la información del proyecto se ha desarrollado de la siguiente manera:

El proyecto de investigación se desarrolló en dos etapas, etapa I (descriptiva) etapa II (de intervención), basados en los lineamientos de aprobación del comité de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría.

- ▲ Fase descriptiva: Número de registro 048/2016 el 23 de agosto del 2016 con una duración de 20 meses. **(Anexo I)**
- ▲ Fase de intervención: Número de registro 023/2018 el 25 de marzo del 2018 con una duración de 12 meses. **(Anexo II)**

4.- JUSTIFICACIÓN

Etapa descriptiva

El servicio de farmacia hospitalaria recopiló una serie de datos mediante seguimiento farmacoterapéutico, sugerentes a errores de medicación y problemas relacionados a los medicamentos biotecnológicos, dando indicios de la problemática a la que se enfrenta el sistema, que impacta de manera directa a los pacientes. Es así que surgió la necesidad de conocer las condiciones y las circunstancias que representaban en el INP este tipo de medicamentos.

Mediante una búsqueda en revistas indexadas y bases de datos como Pubmed, Cochrane y Medline (tabla III), se encontró escasa información asociada a estudios dirigidos a evaluar el riesgo que se tiene en el uso de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica en México y a nivel internacional, por lo que existen pocos referentes que nos indiquen el riesgo que representan principalmente en errores de medicación.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Etapa descriptiva

¿Cuál es la situación del Sistema de Medicación en lo referente a errores de medicación, problemas relacionados a los medicamentos y reacciones adversas en las áreas de oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE)

asociados al uso de medicamentos de origen biotecnológico en el Instituto Nacional de Pediatría?

6.-OBJETIVO GENERAL:

Etapa descriptiva

- ▲ Documentar, analizar y evaluar el sistema de medicación referente a medicamentos biotecnológicos en la población pediátrica atendida en las áreas de oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE) del Instituto Nacional de Pediatría.

7.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ▲ Realizar un análisis situacional del sistema de medicación en el Instituto Nacional de Pediatría.
- ▲ Describir, cuantificar y clasificar los errores de medicación, problemas relacionados a los medicamentos y reacciones adversas en las áreas de oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE) asociados al uso de medicamentos de origen biotecnológico.

8.-HIPÓTESIS

Etapa descriptiva

Se utilizó metodología descriptiva por lo tanto no requirió hipótesis.

9.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Etapa descriptiva

De utilización de medicamentos (consecuencias prácticas), observacional, descriptivo, prospectivo y transversal, en el uso de medicamentos de origen biotecnológico en la población pediátrica atendida en las áreas de oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE) del Instituto Nacional de Pediatría.

10.-POBLACIÓN OBJETIVO:

Etapa descriptiva

Sistema de medicación del Instituto Nacional de pediatría.

11.-POBLACIÓN ELEGIBLE:

Etapa descriptiva

Medicamentos de origen biotecnológico de mayor uso en la población pediátrica atendida en las áreas de oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE) del Instituto Nacional de Pediatría, durante septiembre del 2016 a agosto del 2017.

12.-ESTRATEGIAS

Etapa descriptiva

- I. Se convocó al personal de las áreas de oncología, hematología, inmunología, AQuA e ICE, Farmacia hospitalaria, jefe de almacén, representante del área de calidad y del equipo directivo del Instituto Nacional de Pediatría para la evaluación del Sistema de medicación mediante el “Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales” (adaptación del Medication Safety Self-Assessment (MSSA)) (Anexo IV)
- II. Identificar, evaluar y clasificar mediante el seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia, los EM, PRMs y RAMs en las especialidades médicas de hematología, oncología e inmunología, y los servicios ambulatorios de AQuA e ICE.
- III. Intensificar farmacovigilancia para los medicamentos biotecnológicos, con base en la norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002.

13.-ÁREAS PARTICIPANTES DEL INP:

- ▶ Especialidad médica de hematología clínica pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, bajo la coordinación del Dr. Rogelio A. Paredes Aguilera
- ▶ Especialidad médica de inmunología clínica pediátrica, del Instituto Nacional de Pediatría bajo la coordinación del Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista y su área ambulatoria ICE.
- ▶ Especialidad médica de oncología clínica pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, bajo la coordinación de la Dra. Rocío Cárdenas Cardos AQUA.
- ▶ Farmacia hospitalaria del Instituto Nacional de pediatría, bajo la coordinación del Dr. Alejandro Nieto Rodríguez.

14.-METODOLOGÍA

14.1.-Evaluación de la seguridad del sistema de medicación en el INP.

Se aplicó el “**Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales**” (adaptación del Medication Safety Self-Assessment (MSSA))⁶⁵, con la finalidad de evaluar la seguridad del sistema de utilización de medicamentos, identificar sus puntos de riesgo y las oportunidades de mejora.

Procedimiento

- A. Integración de un equipo multidisciplinario
- B. Completar el apartado de información demográfica del hospital
- C. Llenado del cuestionario

Para la integración del equipo multidisciplinario, fue necesaria la coordinación con el área de enseñanza y la subdirección de medicina quien designo al personal que participaría en el estudio.

El equipo multidisciplinar estuvo integrado por:

1. Un farmacéutico – jefe del área de farmacia hospitalaria.
2. Un responsable sanitario – jefe de almacén de farmacia
3. Un médico – jefes de los servicios de interés.
4. Una enfermera – jefas de área de enfermería de los servicios mencionados
5. Un experto en mejora de la calidad o en gestión de riesgos – jefe del área de calidad
6. Un representante del equipo directivo. –subdirector médico del INP

El tiempo requerido fue de 4 meses, se gestionaron reuniones periódicas para completar los apartados.

El grupo multidisciplinario discutió y completo cada uno de los puntos de autoevaluación y valoro su grado de cumplimiento en la institución. Para algunos puntos, fue necesario consultar con otros miembros del personal sanitario del hospital. Cuando se consensó acerca del grado de cumplimiento, se seleccionó y marco la opción del baremo elegida para cada punto.

Las respuestas posibles son:

- A.** No se ha realizado ninguna iniciativa para implantar este punto.
- B.** Este punto se ha debatido para su posible implantación, pero no se ha implantado.
- C.** Este punto se ha implantado parcialmente en algunas o todas las áreas de la institución.
- D.** Este punto se ha implantado completamente en algunas áreas de la institución.
- E.** Este punto se ha implantado completamente en toda la institución

La valoración asignada no es igual para todos los puntos del cuestionario, ya que algunos representan prácticas de prevención de errores más efectivas que otras. Estos puntos tienen asignado un mayor peso específico. Las posibles puntuaciones para las opciones A, B, C, D o E del baremo son, respectivamente:

A	B	C	D	E
0, 1, 2, 3, 4	0, 2, 4, 6, 8	0, 3, 6, 9, 12	0, 4, 8, 12, 16	

Una vez completado el cuestionario, las respuestas se deberían introducir online en el programa informático disponible en la web del ISMP-España (www.ismp-espana.org); de esta forma, se podría disponer de un análisis individualizado de los datos.

Sin embargo, por ser datos de un país extranjero no alineado a sus estándares, y por inactividad de la plataforma no se permitió su ingreso, sin embargo, el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Universidad de Salamanca, en colaboración con el ISMP de España, nos enviaron la puntuación de cada baremo, datos necesarios para realizar el análisis de los datos. (Anexo XIII)

En esta etapa se utiliza solo estadística descriptiva.

14.2-Seguimiento farmacoterapéutico

(Identificación de errores de medicación, problemas relacionados a los medicamentos).

Procedimiento:

Para la identificación de errores de medicación y problemas relacionados con los medicamentos, se utilizó el formato de seguimiento (Anexo V), que previamente fue valorado en los servicios del hospital, por el equipo de farmacia en relación a su funcionalidad, en las áreas de interés se evaluó como proyecto piloto, (se hizo un seguimiento de una semana con la intención de conocer si las variables de interés las cubría el formato) con el apoyo del área de farmacia hospitalaria.

Para cada medicamento biotecnológico se registró en el “formato de seguimiento farmacoterapéutico”, principio activo, la indicación, la pauta de administración (dosis, intervalo entre dosis, fecha de inicio y forma farmacéutica), el origen de la prescripción, se clasificaron por su principio activo y el grupo terapéutico al que pertenecen, se compararon las condiciones reales de uso con las recomendadas, la información sobre uso pediátrico se revisó en guías clínicas internacionales, el catálogo de medicamentos del INP, el catálogo de medicamentos del consejo de salubridad general (CSG)⁶⁶, bases de datos electrónicas (Micromedex)⁶⁷ y la información contenida en el manual de prescripción médica – Lexicom.⁶⁸⁶⁹

La identificación y reporte de los errores de medicación fue de manera observacional en cada proceso de medicación por el investigador principal, en los procesos de administración y seguimiento la observación a pacientes pediátricos hospitalizados y ambulatorios fue apoyado por personal de salud (farmacéutico, médico, enfermera), requiriendo para el investigador principal la revisión de expediente clínico, hoja de enfermería, e indicaciones médicas, para su rastreo en caso de hacer un análisis retrospectivo para el incidente (Figura IV). Se tomó como referencia en su definición, evaluación y clasificación de error el concepto del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)⁷⁰ y la guía de buenas

prácticas sobre registro, codificación, informes y evaluación de los errores de medicación de la agencia europea de medicamentos EMA/762563/2014.⁷¹ Se conformó un equipo de trabajo para evaluar los errores de medicación, integrado por 5 médicos especialistas, 3 farmacéuticos, 6 médicos residentes, 6 enfermeras, un gestor de riesgos, y un representante del equipo directivo, para la resolución de los casos y caracterizar los errores de medicación, así como resolver divergencias de opinión en su clasificación.

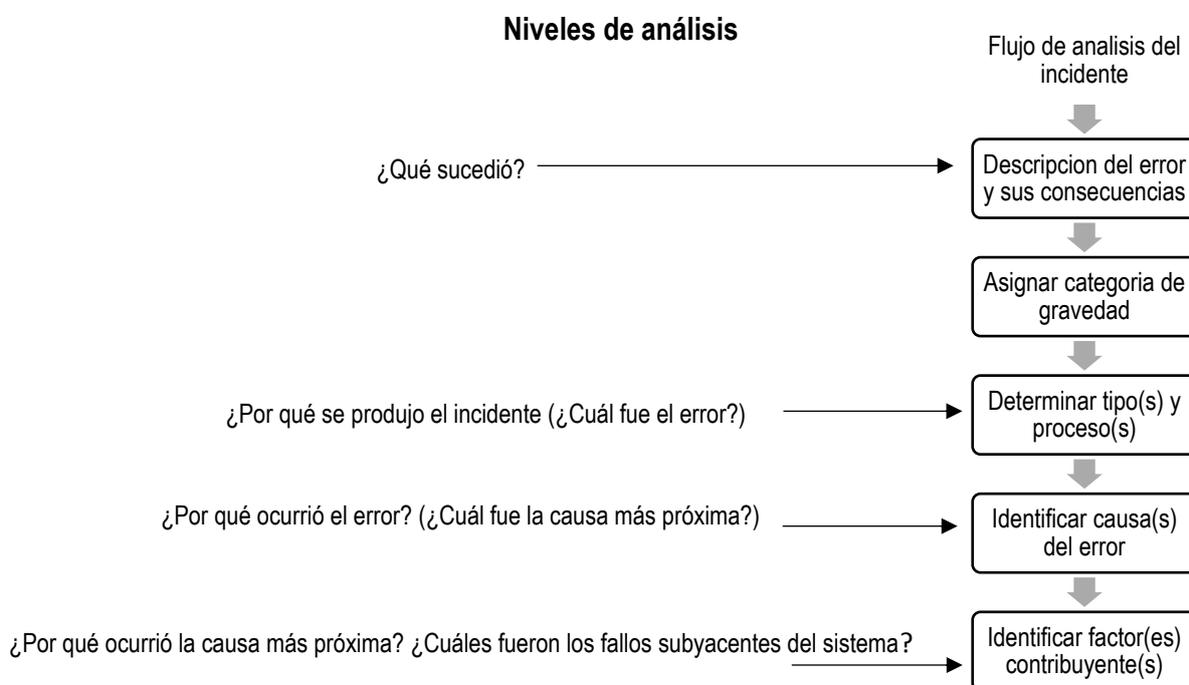
Según la naturaleza, los errores se clasificaron como: medicamento erróneo (selección inapropiada del medicamento, medicamento no indicado, historia previa de alergia, medicamento contraindicado, medicamento inapropiado para el paciente por edad o situación clínica, duplicidad terapéutica), omisión de dosis o de medicamento (omisión en la prescripción, transcripción, dispensación, administración), dosis incorrecta (dosis mayor de la correcta, dosis extra), frecuencia de administración errónea, forma farmacéutica equivocada, error de preparación o manipulación o acondicionamiento, técnica de administración incorrecta, vía de administración errónea, velocidad errónea, hora de administración incorrecta, paciente equivocado, duración del tratamiento incorrecta (mayor de la correcta, menor), falta de seguimiento del tratamiento (falta de revisión clínica, analíticas, interacciones), medicamento deteriorado, no cumplimiento del paciente, otros.⁷²

La identificación de los errores de medicación en el área de almacenamiento se hizo acorde a la normativa nacional, se nos permitió el acceso al almacén general y los sus almacenes de cada una de las áreas mencionadas anteriormente.

Se elaboró una base de datos en formato Excel para concentrar la información de las variables de interés.

El reporte de las reacciones adversas se realizó utilizando el formato para el aviso de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, establecido por la comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (Cofepris) que ha sido adecuado y utilizado por centro de farmacovigilancia institucional del INP (Anexo VI). Este reporte lo realizó el Centro Institucional de Farmacovigilancia como se efectúa habitualmente.

Figura. IV - Flujo de análisis de los incidentes detectados en el seguimiento.



15-ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Los errores de medicación se analizaron y clasificaron con base en el national coordinating council for medication error reporting and prevention (NCCMERP) y la guía de buenas prácticas sobre registro, codificación, informes y evaluación de los errores de medicación de la agencia europea de medicamentos EMA/762563/2014.

Para la evaluación de las Reacciones Adversas se utilizó el algoritmo de naranjo. (Anexo VII)

Se clasificaron los problemas relacionados a medicamentos mediante el tercer consenso de granada del grupo de Atención Farmacéutica (Universidad de Granada)⁷³ 2007. (Anexo VIII)

16.-CÁLCULO DE MUESTRA:

El cálculo del tamaño de muestra para conocer el número de expedientes a analizar se realizó considerando que no se conoce la prevalencia de errores de medicación en los medicamentos biotecnológicos, por lo que se asigna una p de 0.5 que es la que ofrece mayor tamaño de la muestra, utilizando un error alfa de .05, y un máximo de error en la estimación del intervalo de confianza de .05, tenemos:

Donde



n =Tamaño de la muestra

$$z^2_{\alpha}=1.96$$

p = prevalencia esperada 50%

$q=1-p$ (en este caso $1-0.5 =0.5$)

D =precisión absoluta (en este caso se desea un 5%)

$$n = \frac{(1,96)^2(0,5)(1-0,5)}{0,05^2} = 384 \text{ registros}$$

17.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Etapa descriptiva

Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Para las variables cuantitativas se calculó la media aritmética, desviación estándar e intervalo de confianza y la mediana.

18.-ASPECTOS ÉTICOS

En el desarrollo del proyecto se garantizó en todo momento la privacidad de la información, los datos estuvieron bajo resguardo por el área de Farmacia Hospitalaria, se fomentó un ambiente de cordial atención, considerando la

participación voluntaria del personal de salud teniendo en cuenta el respeto, beneficio y trato justo de acuerdo con la declaración de Helsinki ⁷⁴y con las leyes en materia de investigación de la secretaria de salud⁷⁵. El estudio se consideró de riesgo mínimo, la intervención y seguimiento efectuado por parte del farmacéutico.

19.-FACTIBILIDAD

Hubo particular interés para autoevaluar el sistema de medicación en el uso y manejo de medicamentos biotecnológicos, en el paciente pediátrico; el INP se encontraba en proceso de recertificación por lo cual era de vital importancia tener un panorama general del sistema con base en indicadores que pudieran coadyuvar en mejorar los procesos y generar estrategias, además de que se cuenta con el programa para la reducción permanente de los riesgos para el paciente y el personal, establecido dentro de las políticas del Instituto Nacional de Pediatría.

Se integró al farmacéutico en el equipo de salud de los servicios de oncología, hematología e inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de Inmunoterapia de Corta Estancia (ICE) él investigador cuenta con 2 años de experiencia en el desarrollo de las actividades en cada servicio, lo cual favorecería la observación, reporte y análisis de los errores de medicación generados e implementación de intervenciones.

20.-FACTIBILIDAD ADMINISTRATIVA Y POLÍTICA

Para el desarrollo del proyecto se contó con el apoyo del área de enseñanza; de la jefatura de las especialidades médicas de hematología, oncología e inmunología, y los servicios de AQuA e ICE, y dirección médica.

Se solicitó aprobación por parte del Comité de Investigación y comité de ética quienes solicitaron reportes semestrales del desarrollo del proyecto.

21.-FACTIBILIDAD TÉCNICA

Se dispuso de los profesionales para llevar a cabo el proyecto, las herramientas tecnológicas, libros y bases de datos con información de medicamentos biotecnológicos, siempre bajo la supervisión y el apoyo del departamento de farmacia hospitalaria, La información recabada durante este periodo se organizó en una base de datos la cual fue analizada y evaluada.

22.-BIOSEGURIDAD

La actividad experimental del proyecto no incluyo el uso de agentes biológicos, agentes químicos o mezclas corrosivas, reactivos, explosivos, tóxicos, inflamables, mutagénicos, carcinogénicos, ni fuentes de radiaciones ionizantes o partículas radiactivas.

24.-RESULTADOS

Evaluación y Análisis situacional del sistema de medicación en el Instituto Nacional de Pediatría.

“Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos”

Descripción y características del Instituto Nacional de pediatría

El Instituto Nacional de Pediatría se fundó el 6 de noviembre de 1970, bajo el nombre de Hospital Infantil de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez (IMAN). Nació con la encomienda de otorgar servicios de atención médica pediátrica especializada, realizar investigación científica en las distintas áreas de la pediatría y formar recursos humanos especializados. El 19 de abril de 1983 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto Presidencial mediante el cual se creaba el Instituto Nacional de Pediatría, considerando que su calidad asistencial, docente y de investigación hizo conveniente que gozara de autonomía, estructurándolo como organismo público descentralizado bajo la coordinación de la Secretaría de Salud en los términos de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, con asignación de personalidad jurídica, patrimonio e infraestructura propias, reforzando desde entonces el deber ser de la institución.

La Dirección Médica cuenta con siete subdirecciones y 40 especialidades médicas

1.Subdirección de Consulta Externa	2.Subdirección de Medicina crítica	3.Subdirección de Hemato-oncología	4.Subdirección de Medicina
-Medicina	-Neonatología	-Hematología	-Alergia
-Rehabilitación	-Urgencias	-Oncología	-Cardiología
Pediatría	-Terapia Intensiva	-Radioterapia	-Clínica del Niño Maltratado
-Salud Mental			-Dermatología
-Medicina Comunitaria			-Endocrinología
			-Gastro-Nutrición
			-Genética
			-Infectología
			-Inmunología

- Medicina Interna
- Nefrología
- Neurología
- Parasitología
- Salud Reproductiva

5.Subdirección de Cirugía	6.Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento (SADYTRA)	7.Subdirección de investigación
<ul style="list-style-type: none"> -Cirugía Cardiovascular -Cirugía de Trasplantes -Cirugía General -Cirugía Plástica -Cirugía de Tórax y - Neumología -Cirugía Oncológica -Neurocirugía -Oftalmología -Ortopedia -Otorrinolaringología -Urología -Anestesiología -Estomatología 	<ul style="list-style-type: none"> -Comunicación Humana 	<ul style="list-style-type: none"> -Genética de la Nutrición

Fuente: Elaboración a partir de datos proporcionados por la Dirección Médica

La institución cuenta con recursos humanos altamente capacitados y con la tecnología de punta para hacer frente a los retos de las enfermedades que afectan a la población infantil y adolescente en el siglo XXI, con la capacidad instalada para realizar estudios y análisis clínicos para el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos más frecuentes.

Tabla V.- Descripción del personal disponible en el INP

Personal	Cantidad actual
Médicos	186
Médicos Residentes	187
Enfermeras	799
Personal de Confianza	43
Especialistas	329
Generales	363
Auxiliares	64
Personal de apoyo administrativo al proceso de atención	743

Cuenta con 101 consultorios para la prestación de servicios ambulatorios y 189 médicos especialistas y subespecialistas en la consulta externa, 98 son clínicos y 91 cirujanos. El INP dispone de 235 camas censables y 77 no censables: Urgencias (16), Terapia intensiva (17), Terapia intermedia (0), Atención de corta estancia (15), y Otras (29).

Entre su personal, podemos incluir a 130 investigadores, 70 en el sistema nacional de investigadores con más de 200 publicaciones en el último año, con más de 250 proyectos registrados internamente con 8 líneas principales de investigación y más de 30 sub líneas.

Evaluación de la seguridad del sistema de medicación en el INP.
 (“Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos”) **(Anexo IV)**

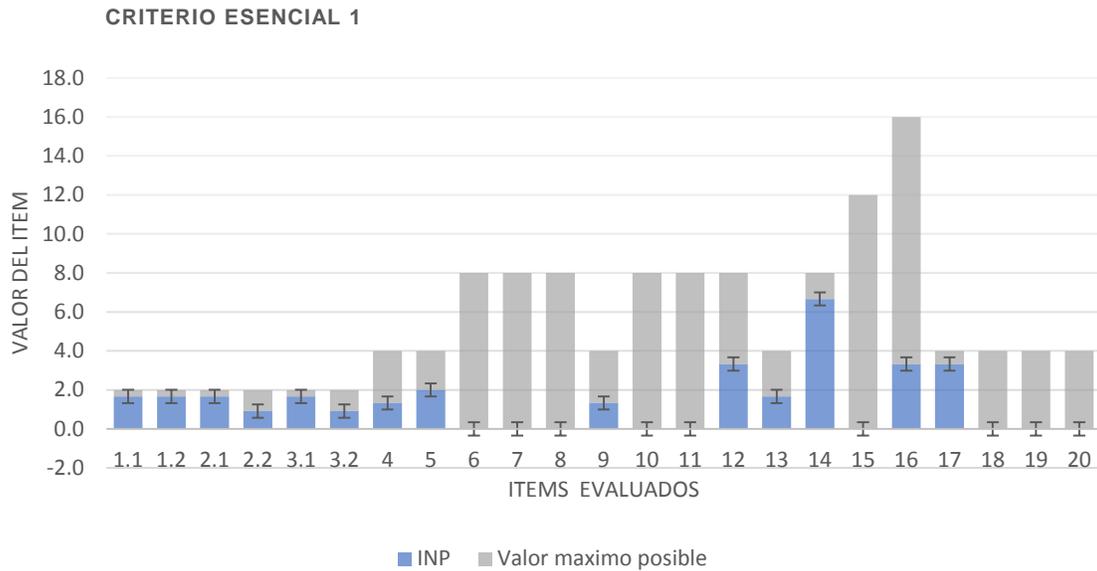


Gráfico I.-Se dispone y utiliza información esencial del paciente

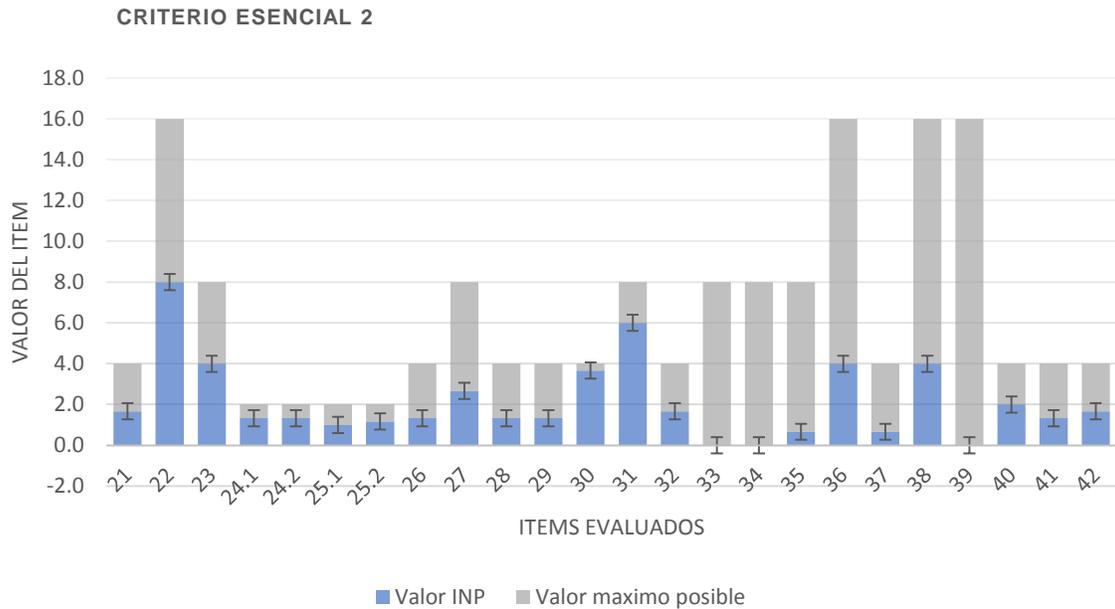


Gráfico II.- Se dispone y utiliza información esencial de medicamentos

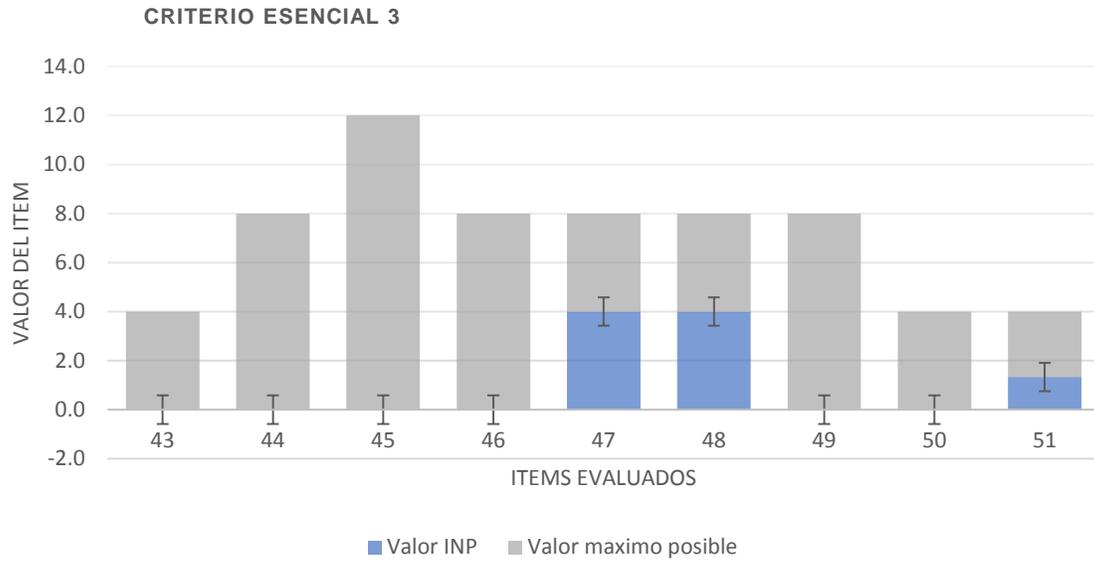


Gráfico III.- Sistema cerrado de guía farmacoterapéutica

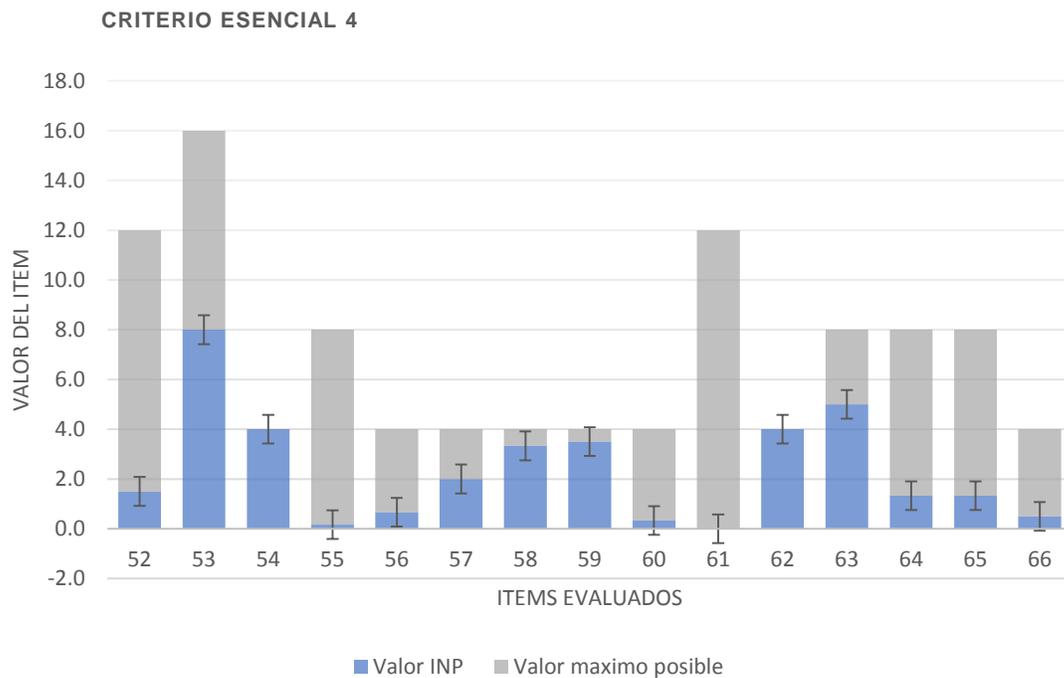


Gráfico IV.- Métodos estandarizados y automatizados de comunicación

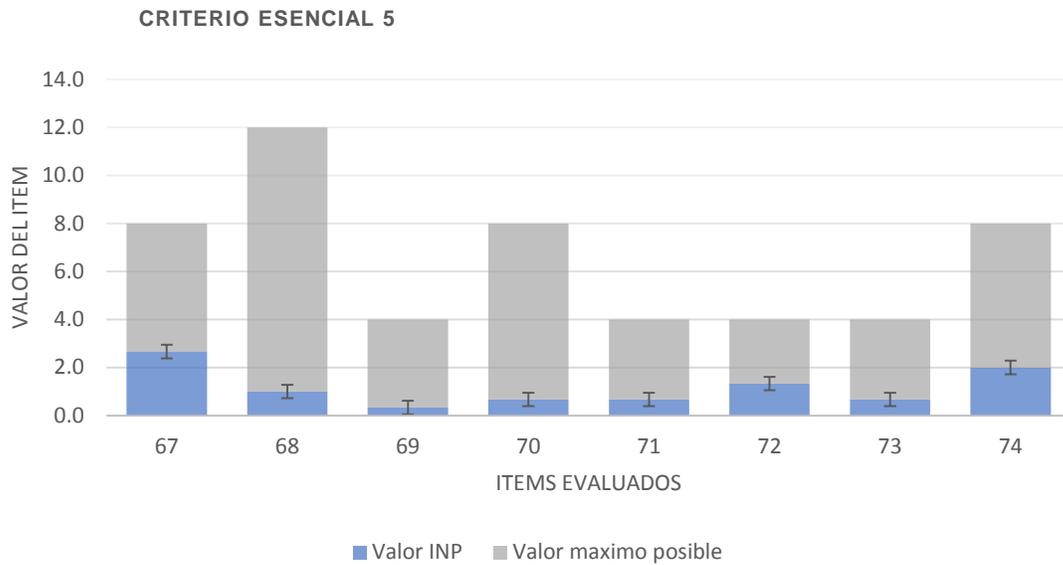


Gráfico V.- Practicas para reducir errores por nombres, etiquetado y envasado

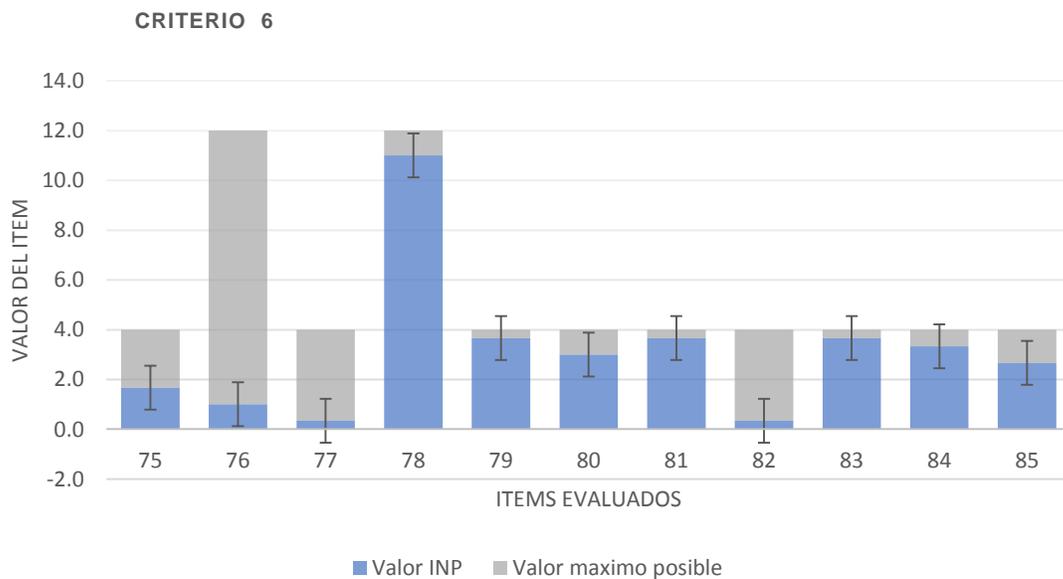


Gráfico VI. - Etiquetas identificadas en todos los envases y dispositivos con medicamentos.

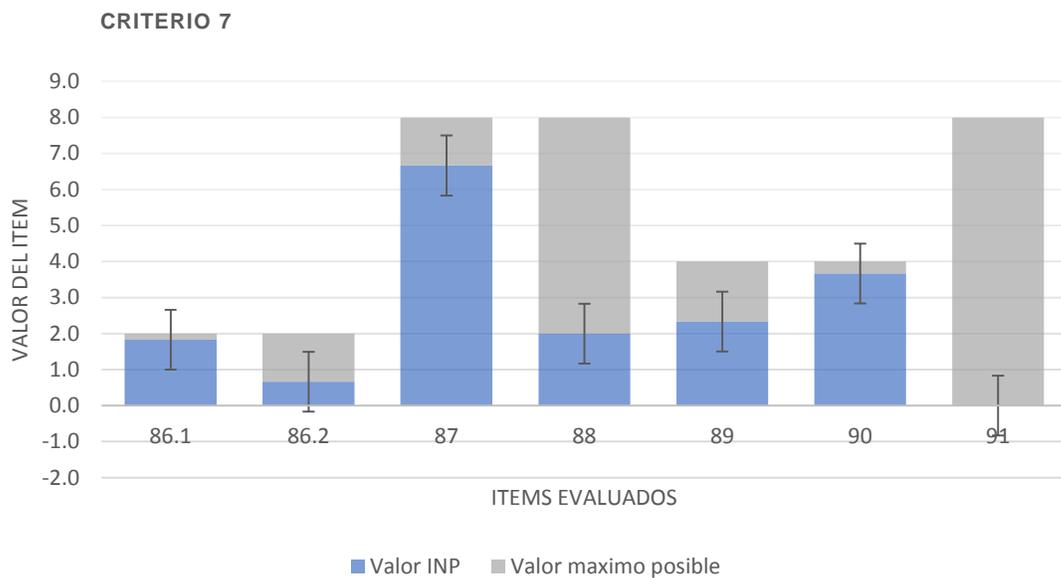


Gráfico VII. – Estandarización de soluciones intravenosas, concentraciones y dosis.

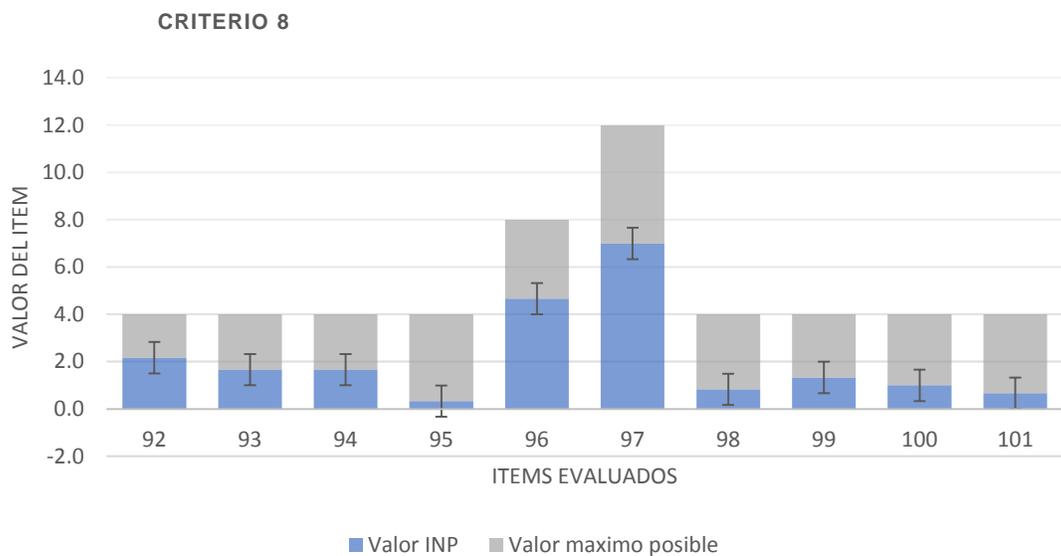


Gráfico VIII. – Dispensación a las unidades, segura y tiempo

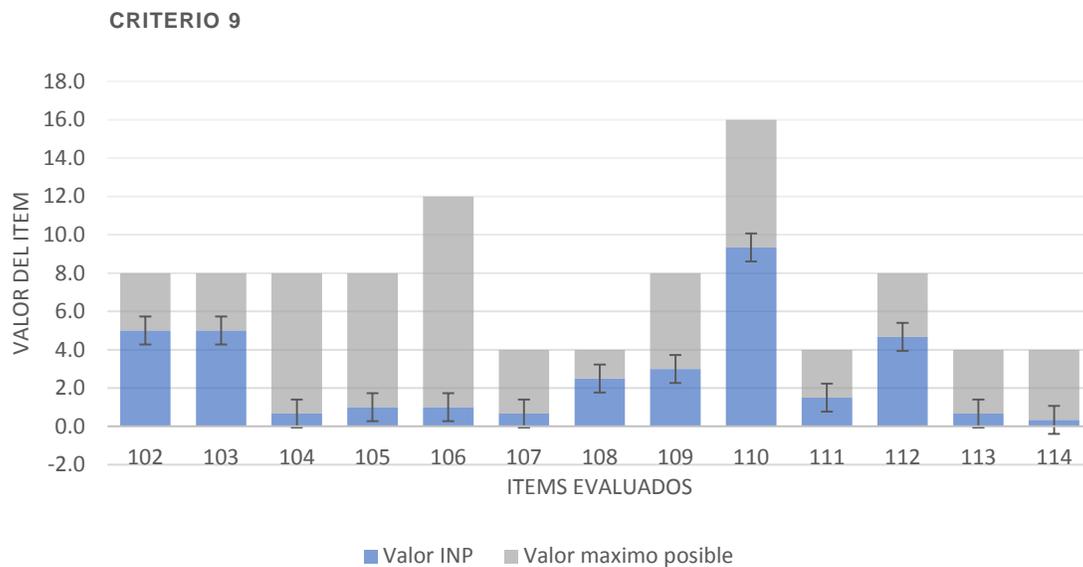


Gráfico IX. – Existencias restringidas en las unidades asistenciales

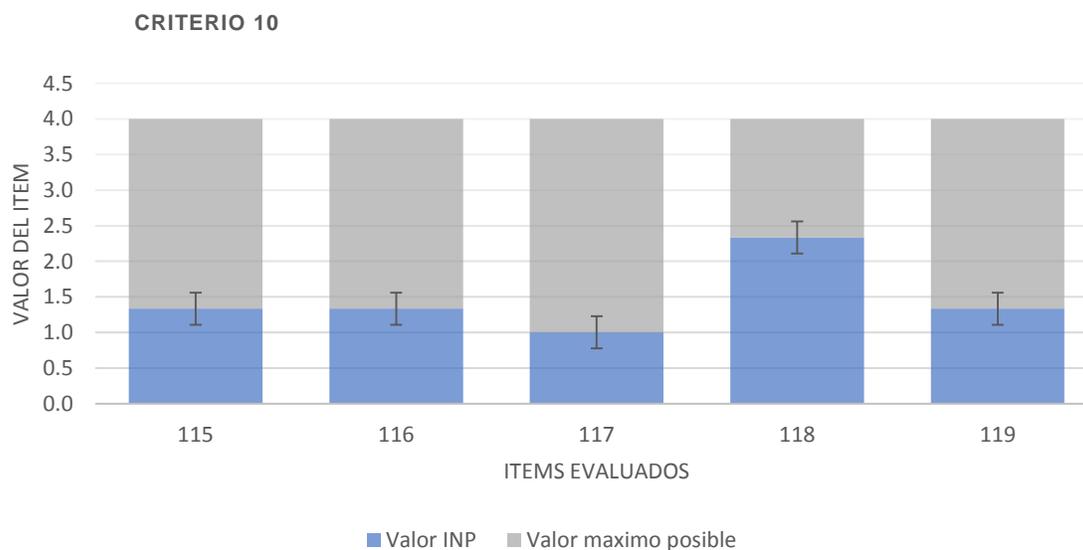


Gráfico X. – Productos químicos aislados

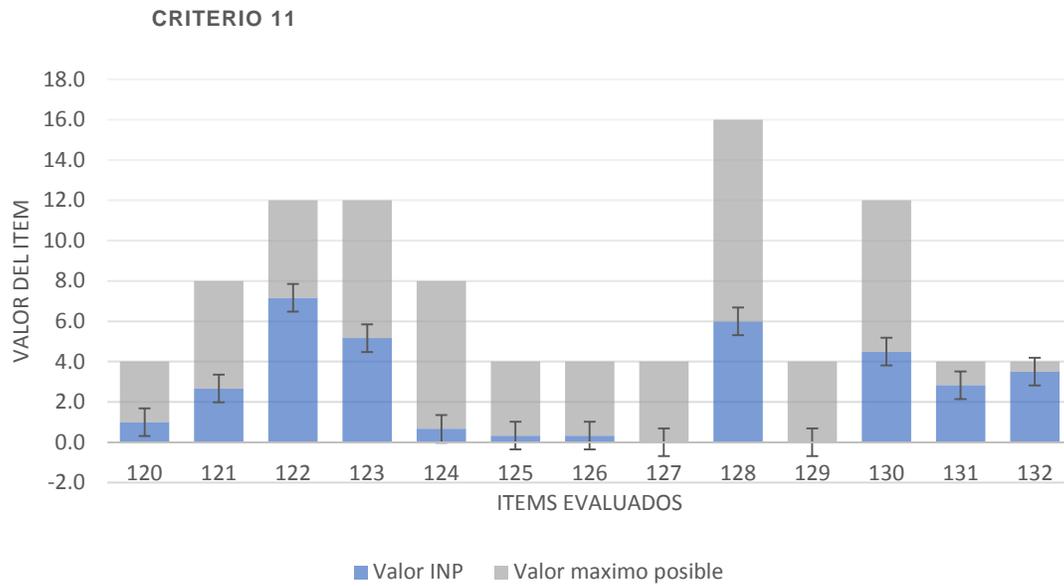


Gráfico XI. – Adquisición, estandarización, utilización y mantenimiento de dispositivo.

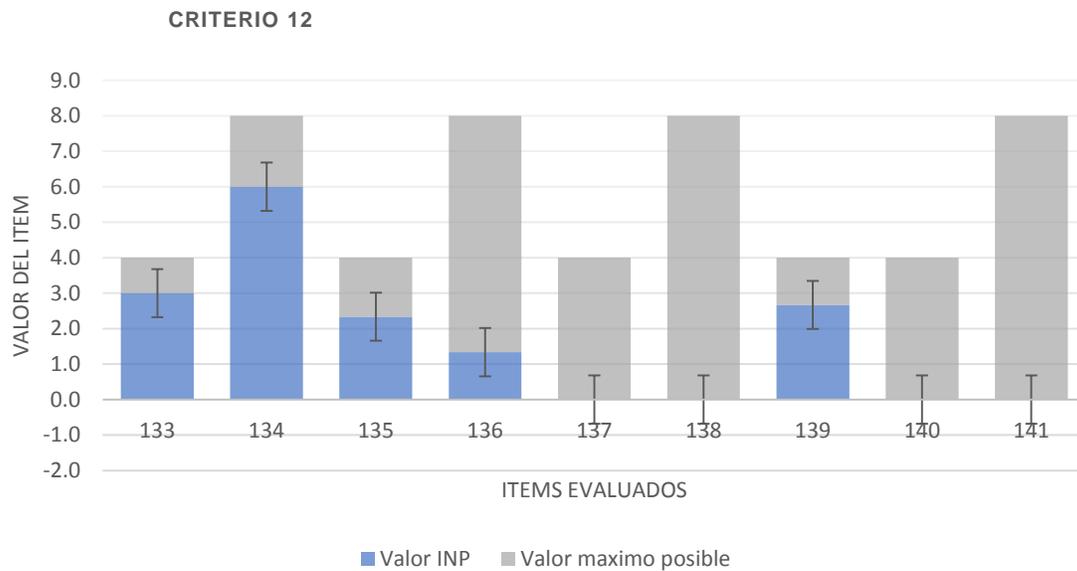


Gráfico XII. – Entorno físico adecuado y sin distracciones.

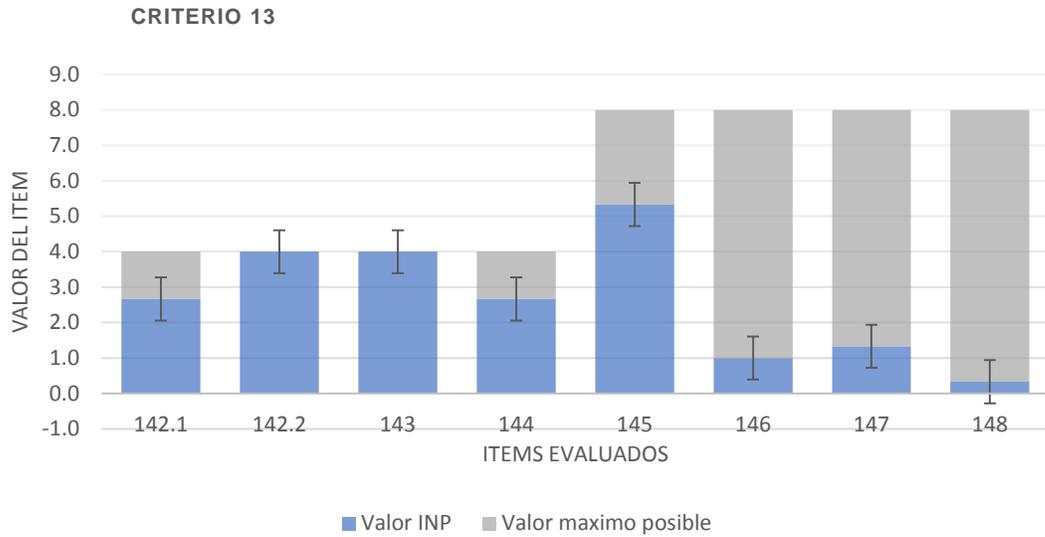


Gráfico XIII. – Dotación de personal sanitario adecuada a la carga asistencial

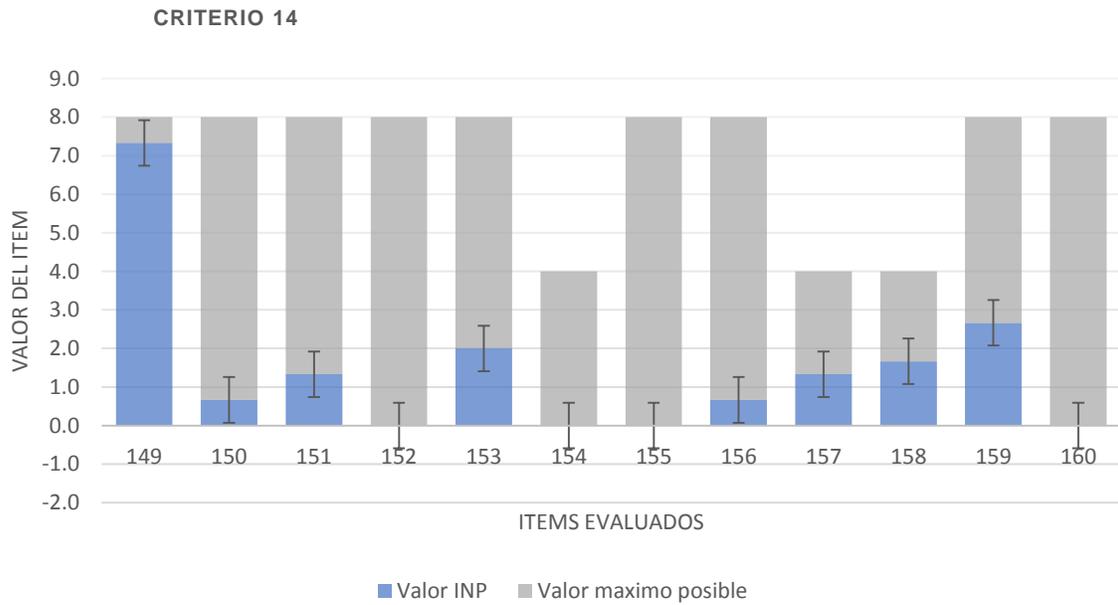


Gráfico XIV. – Proceso de acogida y evaluación de competencia inicial y anual

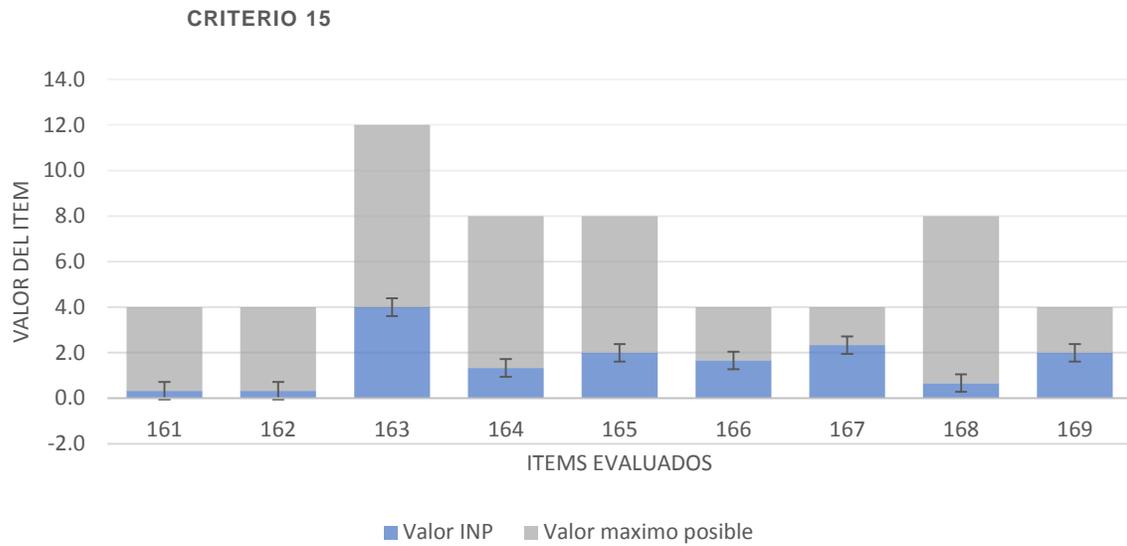


Gráfico XV. – Formación continuada sobre seguridad de medicamentos y del paciente

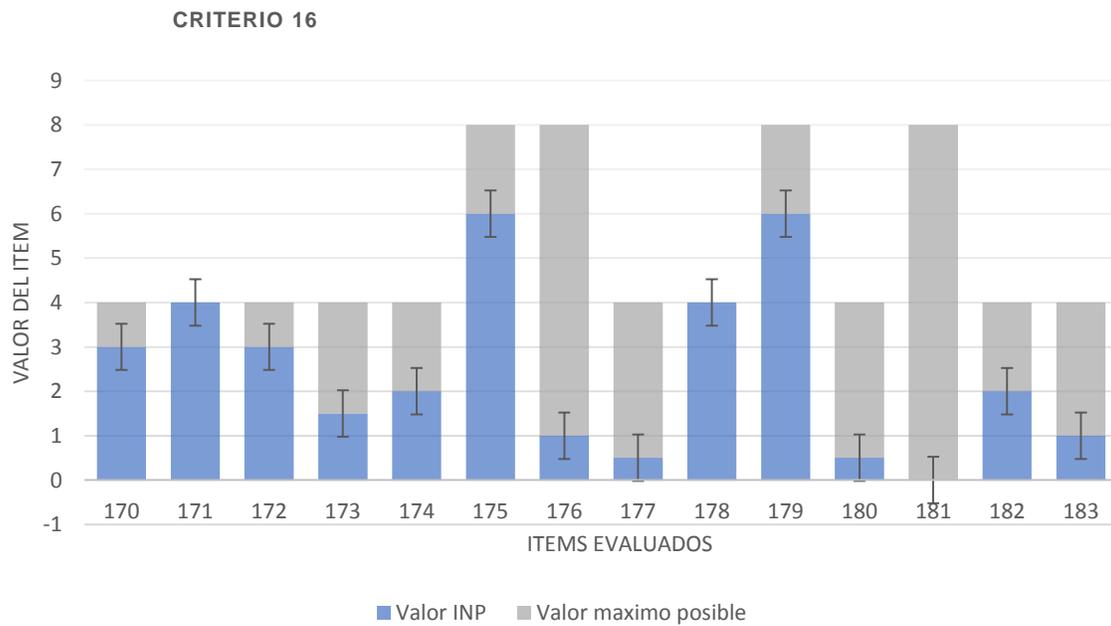


Gráfico XVI. – Incorporación activa del paciente mediante educación sobre sus medicamentos

Resultados por criterios esenciales

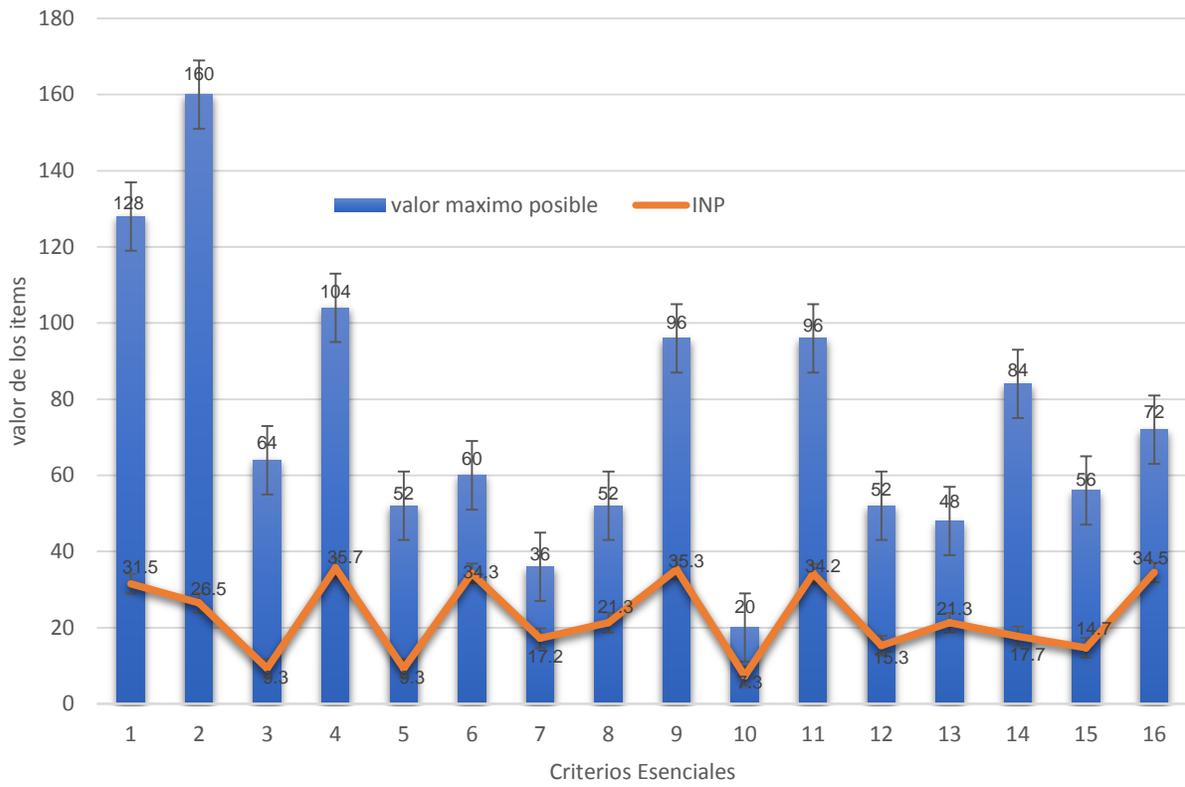


Gráfico XVII. – Resultados totales por criterios esenciales

Medicamentos biotecnológicos y áreas que los utilizan

A través de la página de Cofepris se descargó el listado de Medicamentos Biotecnológicos de Referencia con registro sanitario en México así mismo se accedió al catálogo de medicamentos del Instituto Nacional de Pediatría y se elaboró la lista de los medicamentos de origen biotecnológico que se utiliza en el instituto.

Tabla VI. - Medicamentos biotecnológicos utilizados en el INP

1.Laronidasa	10.Adalimumab	19.Palivizumab
2.Basilimab	11.Alteplasa	20.Etanercept
3.Eritropoyetina humana α y β	12.Abciximab	21.Imiglucerasa
4.Drotrecogin, alfa activada	13.Factor VIII (Moroctocog Alfa)	22.Idursulfasa
5.Eptacog alfa	14.Infliximab	23.Somatotropina
6.Alfa-dornasa	15.Factor anti hemofílico humano Beta (Benefix Factor IX)	
7.Filgrastim	16.Tocilizumab	
8.Interferón alfa 2b	17.Insulina, humana acción rápida	
9.Rituximab	18.Albumina Humana	

Seguimiento Farmacoterapéutico

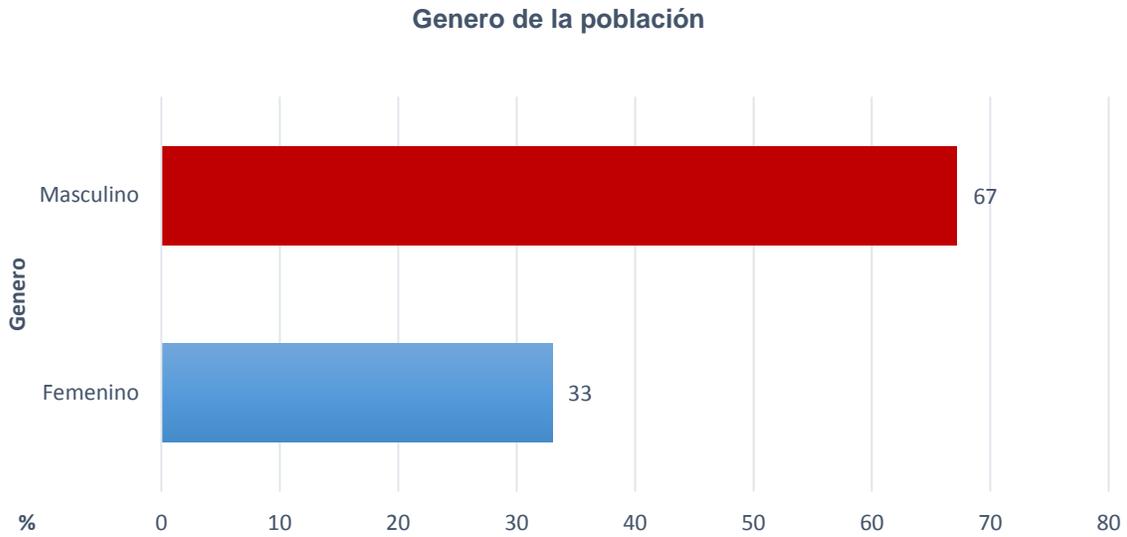


Gráfico XVIII.- Descripción por género de la población

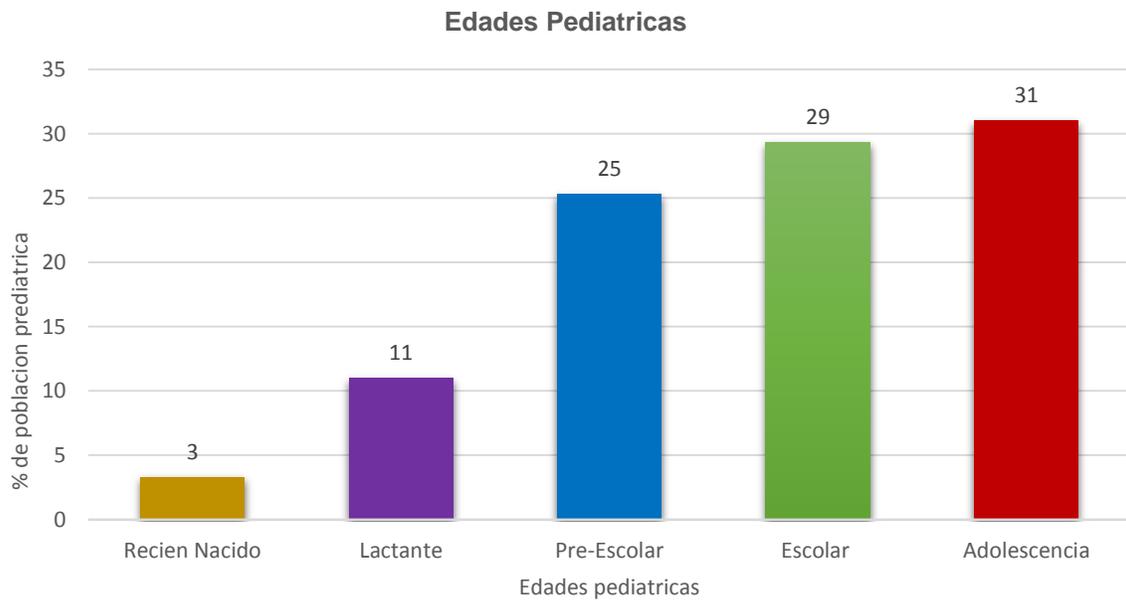


Gráfico XIX.- Descripción de la población por edad

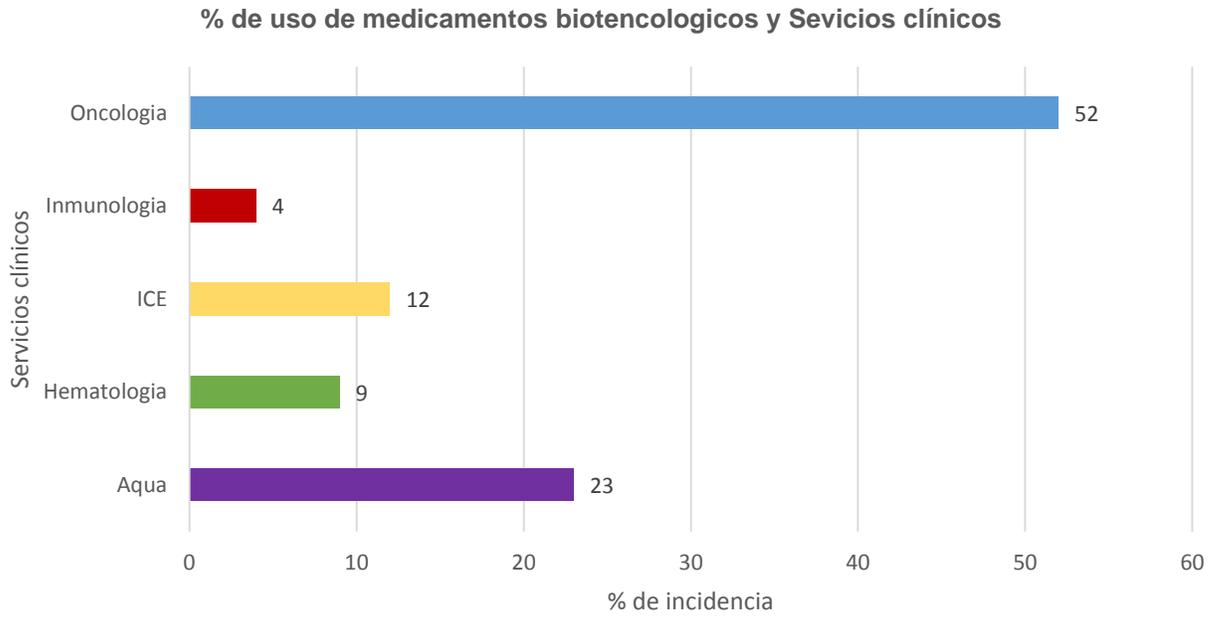


Gráfico XX.- % de uso de medicamentos biotecnológicos en los servicios clínicos

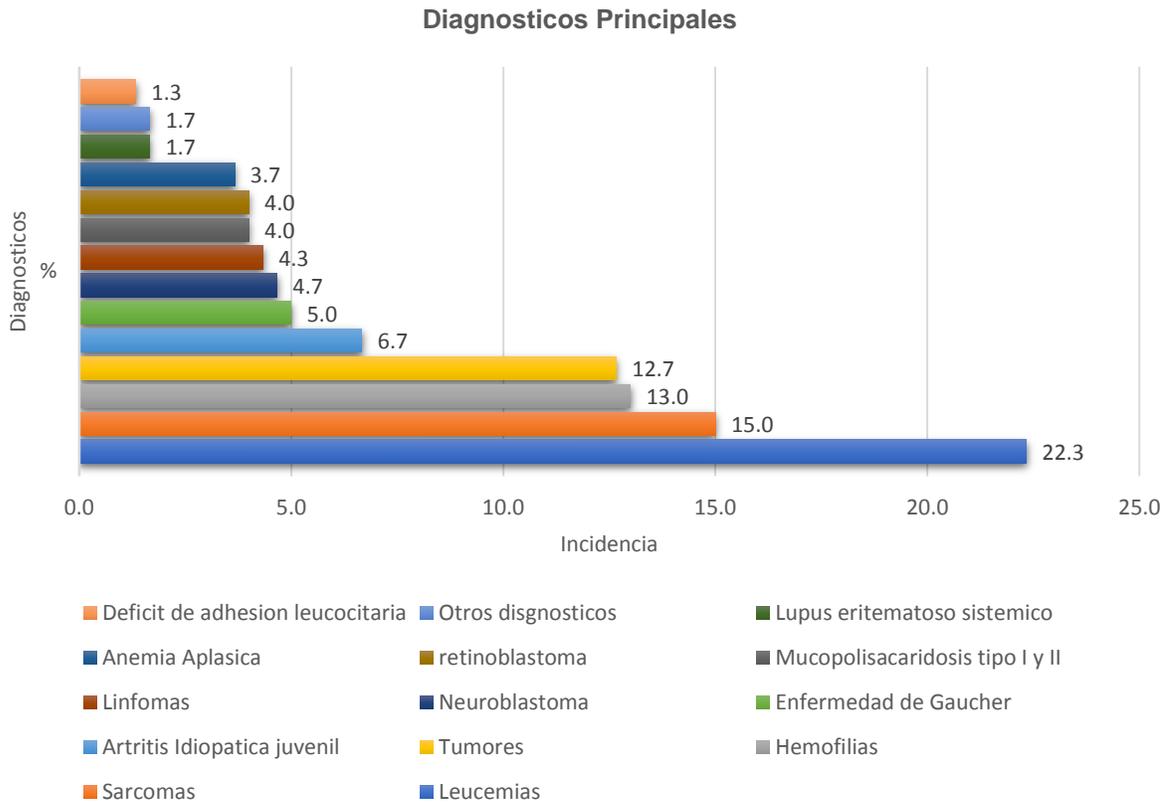


Gráfico XXI.- Principales diagnósticos para el uso de medicamentos biotecnológicos.

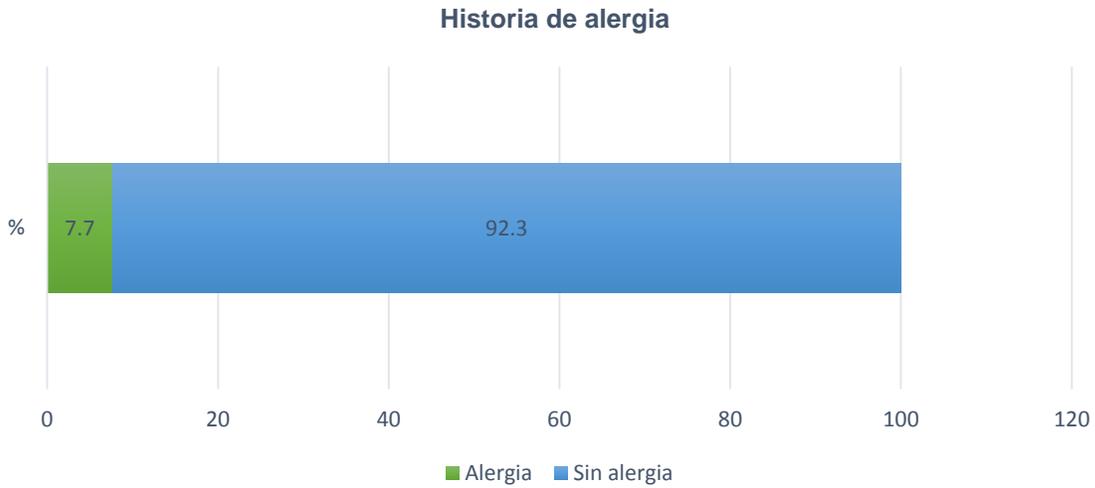


Gráfico XXII.- Historia de alergia en la población pediátrica.

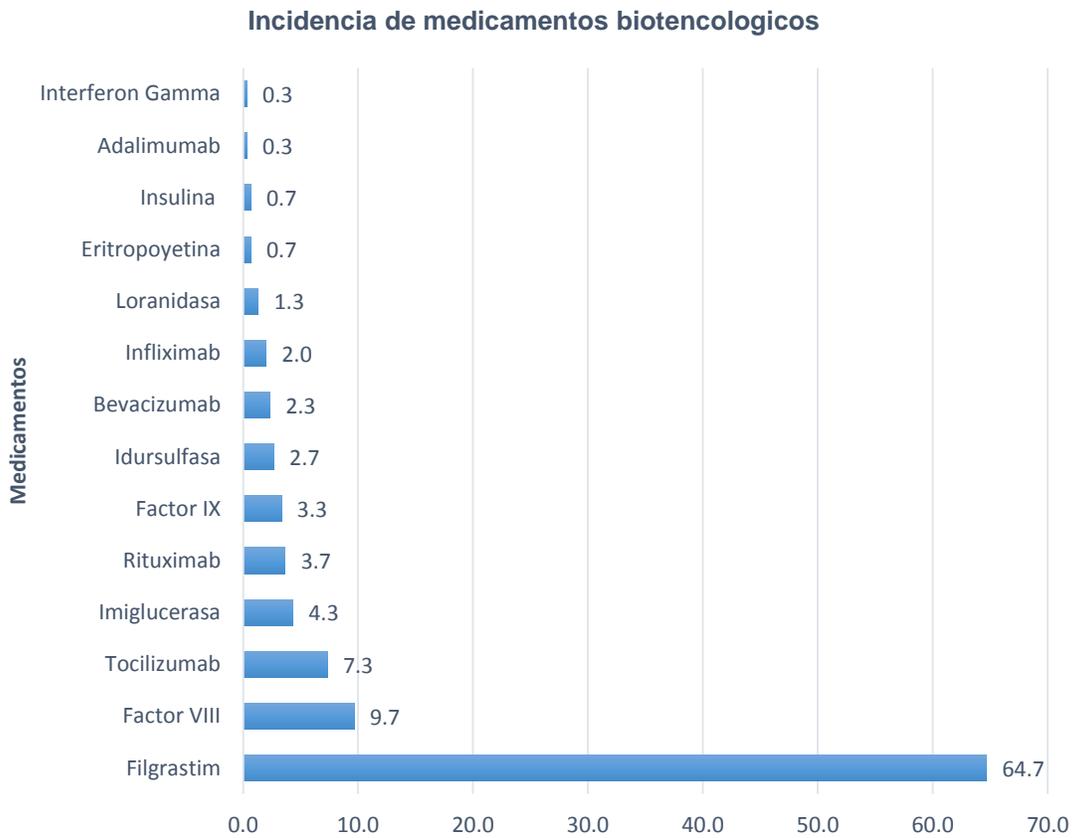


Gráfico XXIII.- Medicamentos biotecnológicos de mayor uso

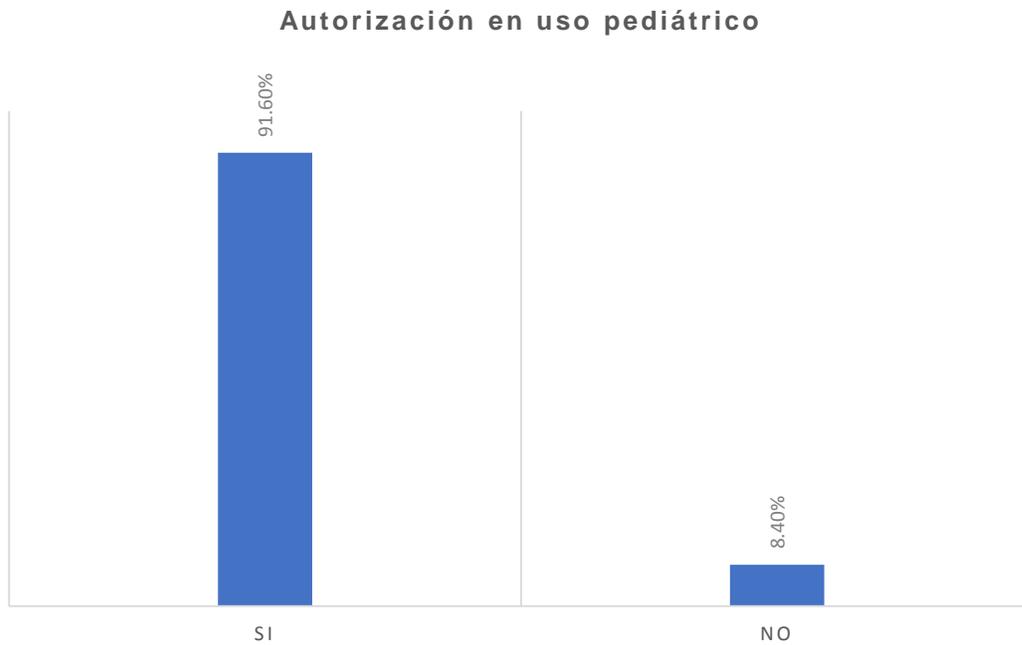


Gráfico XXIV.- Uso autorizado de los medicamentos biotecnológicos en población pediátrica

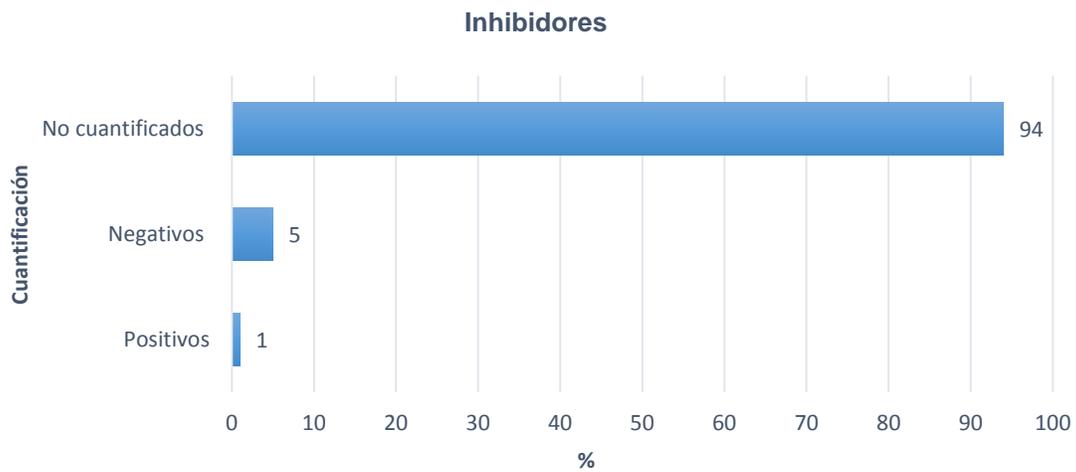


Gráfico XXV.-Cuantificación de anticuerpos contra medicamentos biotecnológicos.



Gráfico XXVI.- Principales sospechas de reacciones adversas encontradas en medicamentos biotecnológicos.

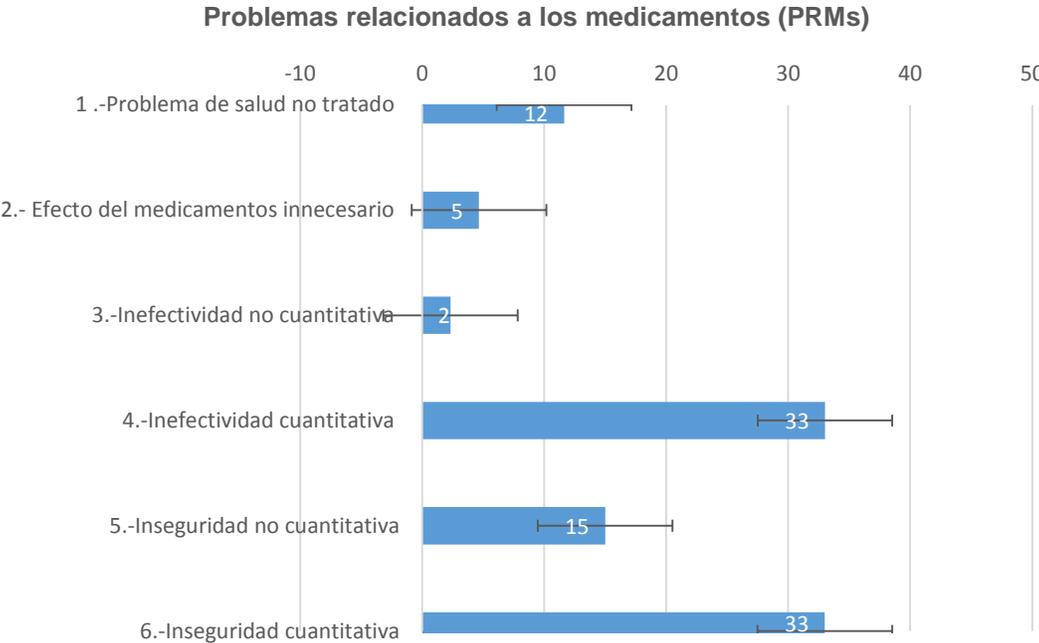


Gráfico XXVII.- Problemas relacionados con los medicamentos, con base en el Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM). (n=215 seguimientos)

Incidentes detectados en el sistema de medicación

<i>Área del SM</i>	Incidentes detectados	%
<i>Prescripción</i>	Indicación Médica (como documento) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Indicación por nombre comercial del MBT. ◆ Escritura ilegible o poco clara. ◆ Omisión o error de dosis/vía/ritmo de infusión/horario de administración. ◆ Indicación verbal. ◆ Omisión de información acerca de alergias y/o precauciones correspondientes al paciente. Indicación Médica (como acto médico) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Elección incorrecta del MBT de acuerdo a la patología del paciente o uso inadecuado. ◆ Omisión de la prescripción del MBT. ◆ Prescripción de MBT con interacciones entre sí. 	29.5%
<i>Transcripción</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Incorrecta interpretación del MBT / dosis / vía / intervalo de dosificación (en enfermería). ◆ Error del pedido de la central de enfermería al almacén de farmacia. 	3.7%
<i>Preparación</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ No se cuenta con un área aséptica de preparación ◆ Inadecuado lavado de manos para preparación de medicamentos ◆ Incorrecto etiquetado del medicamento ◆ No hay verificación de compatibilidad 	22.1%
<i>Dispensación</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Doble prescripción. ◆ Entrega de un MBT diferente al prescrito, o dosis o concentración. ◆ Omisión de entrega de algún MBT. ◆ Incorrecta entrega de la cantidad solicitada. ◆ Envío del pedido para paciente incorrecto. 	1.6%
<i>Administración</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Error en el horario. ◆ Administración de un MBT diferente al paciente ◆ Error en la dosis y la vía. ◆ Error en la dilución. ◆ Omisión de la administración. 	19.6%
<i>Almacenamiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Falta de control de vencimiento. ◆ Condiciones de almacenamiento inadecuadas o ausencia de control en las mismas. ◆ Ubicación incorrecta, confusa o desordenada. ◆ Falta de stock. 	11.5%
<i>Seguimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Datos antropométricos, fisiológicos o metabólicos incompletos en Kardex de enfermería, expediente o indicaciones médicas. ◆ Omisión de anotar datos relevantes del paciente, RAM etc. 	11.8%
<i>Adquisición</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ MBT que se utilizan, pero no se encuentre en cuadro básico. 	0.30%

Tabla VII.-Incidentes generales detectados en el sistema de medicación

Errores de medicación

No	Tipos de errores de medicación	%	Incluye
1	Medicamento erróneo	6.6	1.1.1 Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico que se pretende tratar 1.1.2 Historia previa de alergia o efecto adverso similar con el mismo medicamento o con otros similares 1.1.3 Medicamento contraindicado 1.1.4 Medicamentos Inapropiado para el paciente por su edad, situación clínica o patología subyacente 1.1.5 Duplicidad Terapéutica 1.2 Medicamento innecesario 1.3 Transcripción/dispensación /administración de un medicamento diferente al prescrito
2	Omisión de dosis o de medicamento	2.6	2.1 Falta de prescripción de un medicamento necesario 2.2 omisión en la transcripción 2.3 omisión en la dispensación 2.4 omisión en la administración.
3	Dosis Incorrecta	19	3.1 Dosis mayor de la correcta 3.2 Dosis Menor a la correcta 3.3 Dosis extra
4	Frecuencia de administración errónea	14.7	
5	Forma farmaceutica errónea	-	
6	Error de preparación, manipulación y /o acondicionamiento	6.3	
7	Técnica de administración errónea	0.8	
8	vía de administración errónea	0.6	
9	Velocidad de administración errónea	2.6	
10	Hora de administración incorrecta	8.5	
11	Paciente equivocado	0.1	
12	Duración de tratamiento incorrecta	2.6	12.1 Duración mayor de la correcta 12.2 Duración menor de la correcta
13	Monitorización insuficiente del tratamiento	35	13.1 Falta de revisión clínica 13.2 Falta de controles analíticos 13.3 Interacción medicamento-medicamento 13.4 Interacción medicamento-alimento
14	Medicamento deteriorado	-	
15	Falta de cumplimiento por el paciente	-	
16	Otros	0.5	

Tabla. VIII - Errores de medicación caracterizados con base en la taxonomía del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)

Causas	Factores contribuyentes	%
1	Problemas de interpretación de las prescripciones	3.0
1.1	Comunicación verbal incorrecta/incompleta o ambigua	0.5
1.2	Comunicación escrita incorrecta/incompleta/ambigua	20.0
1.3	Interpretación incorrecta de la prescripción medica	0.7
2	Confusión en el nombre/apellidos de los pacientes	0.1
4	problemas en el etiquetado/envasado/diseño	0.6
5.1	Equipo/material defectuoso	0.1
6.1	Falta de conocimiento/formación sobre el medicamento	22.1
6.2	Falta de conocimiento/información sobre el paciente	24.1
6.5	Errores de manejo del ordenador	2.9
6.6	Almacenamiento incorrecto de los medicamentos	6.3
6.7	Error en el cálculo de dosis o velocidad de infusión	4.5
6.8	Preparación incorrecta del medicamento	0.9
6.9	Estrés, sobrecarga de trabajo	11.1
6.1	Cansancio, falta de sueño	1.7
6.12	Complacencia/temor a conflictos	1.2

Tabla. - IX Factores contribuyentes a errores de medicación.

Estadística descriptiva de los errores de medicación												
Categorías de errores de medicación	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	13	15
n	126	50	360	280	120	15	12	50	162	50	665	3
Media	5	10	14	17	19	20	21	22	23	26	29	34
Error estándar de la media	0.16	0.21	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.04	0.00
Moda	5	8	15	17	19	20	21	22	23	25	28	34
Desv. Desviación	1.81	1.51	0.77	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.88	1.02	0.00
Varianza	3.29	2.27	0.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.78	1.03	0.00

Tipos de errores de medicación (Adaptación española de la clasificación del NCCMERP)

- | | |
|--|--|
| 1.- Medicamento erróneo | 9.- Velocidad de administración errónea |
| 2.- Omisión de dosis o medicamento | 10.- Hora de administración incorrecta |
| 3.- Dosis incorrecta | 11.- Paciente equivocado |
| 4.- Frecuencia de administración errónea | 12.- Duración de tratamiento incorrecta |
| 5.- Forma farmacéutica errónea | 13.- Monitorización insuficiente del tratamiento |
| 6.- Error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento | 14.- Medicamento deteriorado |
| 7.- Técnica de administración incorrecta | 15.- Falta de cumplimiento por el paciente |
| 8.- Vía de administración errónea | 16.-Otros |

Los tipos de errores de medicación (5,14 y 16) no se incluyen en la tabla por ausencia de casos en esas categorías.

Tabla X.- Estadística descriptiva de la clasificación de errores de medicación en medicamentos biotecnológicos.

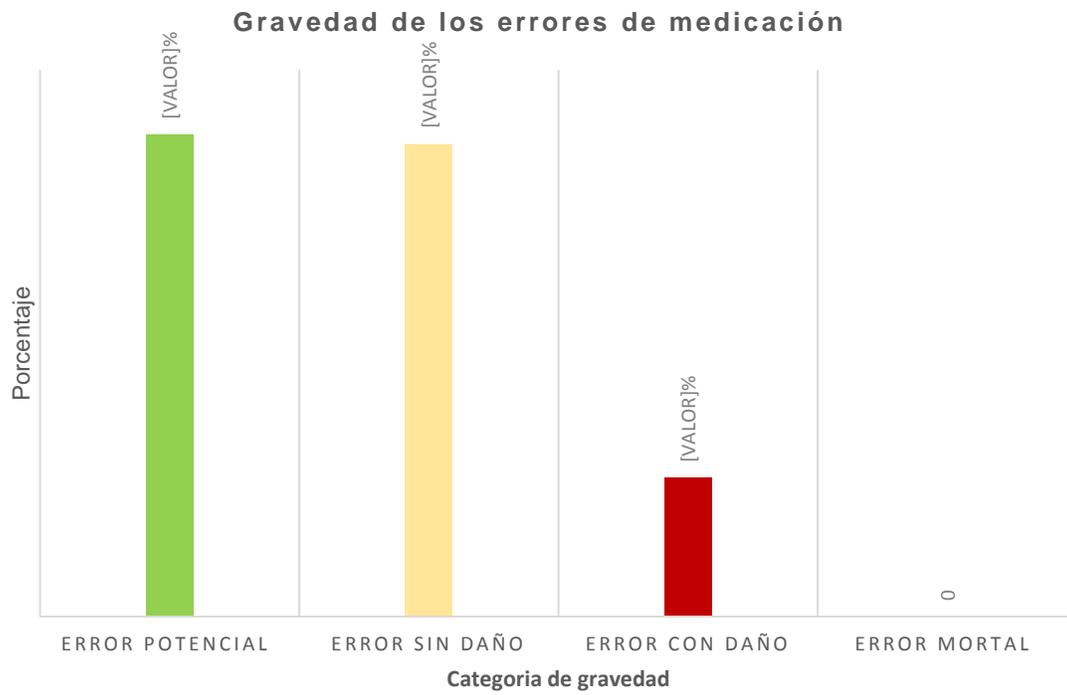


Gráfico XXVIII.- Gravedad de los errores de medicación

25.-DISCUSIÓN

Evaluación y Análisis situacional del sistema de medicación.

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con recursos humanos altamente capacitados y con la tecnología de punta que hacen frente a los retos de las enfermedades que afectan a la población pediátrica del siglo XXI, con una amplia visión en investigación que garantiza la calidad de la atención desde todas las especialidades médicas, reiterando la buena disposición a todos los niveles para el desarrollo de este proyecto.

Es de nuestro interés, dejar claro que el cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos para hospitales está considerado como un instrumento de trabajo muy útil para orientar y planificar las prácticas que conviene implantar para avanzar en la prevención de errores de medicación, así como para evaluar las mejoras conseguidas, por lo que se recomienda complementar con una periodicidad anual o bianual como parte de las actividades de mejora continua de la seguridad de los medicamentos en los hospitales y muestra todas las visiones de los profesionales que hacen posible el funcionamiento del hospital, nuestro objetivo era mostrar las áreas de oportunidad que se tienen en cuanto a la seguridad del sistema de medicación en el hospital donde se ha desarrollado el proyecto.

El elemento clave I (gráfico I) está diseñado para conocer si los profesionales de salud pueden acceder a información de pacientes de forma inmediata y en un formato útil, y que haya trazabilidad cuando se prescriben, dispensan y administran medicamentos. El hospital cuenta con dos modalidades de registro, uno de manera impresa bien implementado en todo el hospital y con un registro electrónico de forma parcial (se combinan ambos métodos), la verificación de la información no se hace de manera rutinaria, solo algunas áreas podían realizar prescripciones de manera electrónica, no contando con trazabilidad ni acceso de otras áreas de vital importancia como farmacia , laboratorio o central de enfermería, con lo cual obstaculiza un buen seguimiento de la información.

El elemento clave II, (gráfico II y III) está diseñado para verificar si la información esencial de los medicamentos está disponible, en un formato útil y que sea el soporte para las actividades de prescripción, dispensación y administración. Las diferentes áreas no contaban en ese entonces con el ejercicio de conciliación e idoneidad de la medicación, una condicionante fue el incesante debate entre el comité de farmacia y terapéutica de quien sería el personal encargado de dicha actividad, algunos farmacéuticos propusieron su implementación, sin contar con el recurso humano para la actividad, se carece de material de referencia suficiente sobre el uso adecuado de los medicamentos en las diferentes áreas y los que se tenían estaban desactualizados, Se cuenta con la base de datos MICROMEDEX, el cual está a disposición del personal de salud que labora en la institución, su inconveniente es que no se tiene acceso desde las áreas de trabajo, solo está disponible en la biblioteca central del hospital, los manuales, procedimientos y materiales educativos se encuentran en resguardo y no están disponibles en todo momento para el personal. La figura del farmacéutico aún no se implementa por completo y está lejos de intervenir directamente en las unidades de hospitalización y unidades de asistencia hospitalaria. Al momento del estudio se trabajaba en la guía farmacoterapéutica y nuestros resultados reforzaron la necesidad de estudios de utilización de medicamentos.

El elemento clave III, (gráfico IV) señala el grado de comunicación de las prescripciones y de todo tipo de información sobre la medicación, recalando que la interconexión con sistema informático a la farmacia, laboratorio, urgencias, expediente electrónico, área de enfermería, esta implementado de manera incompleta, (proyecto piloto) aun las prescripciones se hacen de manera impresa y el personal de enfermería tiene que hacer transcripciones de las ordenes médicas en un formato muy parecido al perfil farmacoterapéutico y utilizado de manera exclusiva por el área de enfermería por lo que no está accesible para todos de manera inmediata, las áreas cuentan con un listado de abreviaturas pero no todo el personal tiene acceso, las prescripciones verbales se hacen de manera rutinaria, sin embargo no se aceptan de manera telefónica a menos que haya sido por medio de la jefatura de enfermería. Para los casos de urgencia no se cuenta

con un procedimiento ágil para indicaciones poco frecuentes, se confía en el expertiz médico. Se comentó en la evaluación de los problemas detectados y se han comenzado iniciativas mediante en departamento de calidad.

El elemento clave IV (gráfico V y VI) está diseñado para verificar si se han establecido medidas para reducir la posibilidad de que ocurran errores con medicamentos que tienen nombres parecidos, (Look-Alike, Sound-Alike, L.A.S.A.) o etiquetados y envasados confusos o de apariencia similar, se han comenzado iniciativas para tomar medidas en errores por esta causa por parte del área de farmacia hospitalaria, por lo tanto aún no se cuenta con procedimientos sistemáticos para evaluar el riesgo, el personal de farmacia si revisa los medicamentos con nombres o envases similares y los almacenan por separado, se han tomado iniciativas para mejorar la seguridad del etiquetado con elementos distintivos pero no se han implementado a nivel general, solo algunas áreas.

El elemento clave V (gráficos VII-X) verifica la estandarización, almacenamiento y distribución de medicamentos, en el caso del hospital las soluciones intravenosas se estandarizan en la medida de lo posible cuando son preparadas con el personal de enfermería, sin embargo, un alto porcentaje lo hace un tercer autorizado, se gestionó el acceso por parte del investigador, sin embargo no se permitió la verificación, el servicio de urgencias cuenta con una estandarización en lo referente a los medicamentos de alto riesgo (electrolitos concentrados, digitálicos, etc.); así mismo las áreas de hospitalización han promovido iniciativas para programar horario de administración de medicamentos sin embargo por el tipo de pacientes no se ha logrado concretar, las áreas ambulatorias preparan e infunden medicamento a medida que llegan los pacientes.

La dispensación no se realiza mediante un sistema automatizado, lo controla en su totalidad el área de almacén, carece de personal especializado para la actividad, los distribuidores son ayudantes generales del área de farmacia que reciben llamadas telefónicas según la demanda de cada área, estos lo entregan y notifican al área de enfermería, si se suspende una medicación el área de enfermería se encarga de su disposición final, se ha trabajado en mejorar los tiempos de distribución; se detectó que hay prioridad a las emergencias,

retrasando la entrega en otras áreas, se debe considerar fomentar el desarrollo de investigaciones dirigidas para establecer tiempos de entrega, existen protocolos para advertir a los profesionales sobre situaciones de desabastecimiento de medicamentos, informando sobre alternativas terapéuticas, sin embargo no siempre son aceptadas y se obliga a la compra extemporánea. Se cuenta con procedimientos en caso de posibles situaciones de catástrofe (Accidente Masivo). A consecuencia del sismo del 11 de septiembre, se ha elaborado un procedimiento para el resguardo de medicamentos en esta situación.

Las áreas de enfermería cuentan con depósitos de medicamentos con existencias limitadas a resguardo de la jefatura de enfermería de cada unidad que no siempre satisfacen las necesidades del área, los electrolitos concentrados deben solicitarse cuando se necesiten y no se permite su almacenamiento en la unidad, no se revisan con regularidad los botiquines, ni se garantizan las condiciones de almacenamiento.

No se realiza el servicio de farmacotecnia en las unidades, y todos los productos químicos se mantienen fuera del área de almacenamiento de medicamentos.

El elemento clave VI (grafico XI) valora los procesos de adquisición, utilización y seguimiento de los dispositivos para la administración de medicamentos , el hospital por medio del comité de farmacia y terapéutica ha incentivado que médicos y enfermeras se involucren en la toma de decisiones de los dispositivos para la administración de medicamentos, sin embargo no se hace utilizando métodos de análisis de riesgo, se ha logrado establecer protocolos para la verificación de su funcionamiento por parte del área de mantenimiento, es trabajo de un tercer autorizado la verificación de algunos equipos y la preparación de las soluciones que se utilizan en bombas de infusión, los equipos no son monitoreados desde una central, se tiene que acudir directamente al dispositivo para verificar su funcionamiento.

El elemento clave VII valora los factores del entorno (grafico XII y XIII) referentes a las áreas donde se prescriben, preparan, dispensan y administran los medicamentos en un entorno físico e iluminación adecuados, que favorecen la

concentración en las actividades relacionadas con la medicación, las áreas del hospital, se encuentran sobre saturadas, lo cual no favorece los puntos evaluados en este apartado, la iluminación es adecuada, sin embargo existe una amplia rotación de personal, lo cual hace un área ruidosa, no hay áreas separadas para la preparación de medicamentos, al ser un hospital escuela hay una gran cantidad de alumnos, las llamadas telefónicas, casi nunca se atienden por el ruido o por la falta de personal que las atienda, al ser pacientes pediátricos no siempre se administran los medicamentos en un ambiente libre de distracciones, las horas laborales para el personal de salud sobrepasan las 24 horas consecutivas, el personal de planta es insuficiente y un gran apoyo son los estudiantes, los farmacéuticos requieren mayor preparación debido a que el área de farmacia convoca a alumnos de diferentes programas académicos que en su mayoría no ha trabajado en el área clínica lo cual dificulta a un más el impacto de este profesional, son pocos los profesionales seleccionados y rotan por muy poco tiempo en áreas específicas.

Elemento clave VIII Grafico (XIV-XVI) revisa las competencias y formación del personal, verificando si los profesionales reciben información suficiente para utilizar los medicamentos, con evaluaciones periódicas y prácticas de seguridad con la medicación, el personal de nuevo ingreso recibe inducción antes de integrarse a las diferentes áreas hospitalarias, los farmacéuticos que se integran reciben acompañamiento por los responsables en las áreas hospitalaria y ambulatoria, la información de este apartado se limita a lo proporcionado ya que la mayor parte de la información es confidencial, por lo que no accedimos de manera directa a las evaluaciones.

En términos generales, desde una perspectiva optimista existe una gama amplia de oportunidades para poder corregir y reforzar la seguridad del sistema de utilización de medicamentos, el grafico (XVII) es una representación general del momento en el que se encontraba el Instituto Nacional de Pediatría, los elementos clave pretenden dar parámetros que ayuden a los centros hospitalarios para tener un sistema más seguro en el uso de medicamentos. En ningún momento se pretende dar una visión negativa y de incumplimiento, se iniciaron acciones en

conjunto con el área de calidad para que en un futuro inmediato se mejorara en la medida de lo posible la seguridad de los medicamentos, los resultados sustentan las acciones para la continuación con el desarrollo del proyecto.

Medicamentos biotecnológicos y áreas de uso

Al comienzo del proyecto no se disponía de información sobre medicamentos biotecnológicos utilizados en el Instituto, por lo se solicitó a las diferentes áreas y se consultó el informe anual para poder completar la información de los servicios en los que se concentraban estos medicamentos, se realizó el listado con 23 medicamentos, se comparó con el listado de medicamentos biotecnológicos emitida por el área de autorización sanitaria de Cofepris.^{76,77}

Seguimiento Farmacoterapéutico

Se observó que la distribución por género en la población pediátrica, es de 67% del género masculino y el 32% del género femenino, (gráfico XVIII); El INP, es un hospital de tercer nivel de alta especialidad, las áreas en la que se desarrolló el proyecto tiene población con un alto porcentaje de cáncer, enfermedades genéticas, e inmunológicas, con una prevalencia mayor en el género masculino, los niños son más propensos a enfermarse y con una tasa de mortalidad mayor que las niñas debida a una amplia variedad de malformaciones congénitas y enfermedades genéticas o metabólicas, así como también problemas durante el nacimiento, esto publicado por el periódico “el medico interactivo”, resaltando al autor Chris Feudtner, del Hospital de Niños de Filadelfia, el cual realizo un análisis de datos nacionales de estados unidos encontrando que los niños eran 1,44 veces más propensos a morir que las niñas y los varones eran un 13 por ciento más propensos que las mujeres a desarrollar uno de siete cánceres pediátricos, al comparar a varones y mujeres con los mismos cánceres, ellos tenían un 10 % más riesgo que ellas de morir por la enfermedad.

Las edades pediátricas oscilan en recién nacido 1.64%, Lactante 15.57%, Pre escolar 21.31%, Escolar 27.87%, y Adolescente 32.79% respectivamente. Las etapas pediátricas donde se concentró la población con mayor uso de

medicamentos biotecnológicos es la edad escolar y adolescencia en el servicio de oncología con más del 50% y el área de quimioterapia ambulatoria que atiende a pacientes con enfermedades inmunológicas y oncológicas. (gráfico XIX y XX)

Los diagnósticos con mayor prevalencia son las leucemias, sarcomas y tumores, y enfermedades hematológicas como principal diagnóstico las hemofilias. (gráfico XXI). Se encontró que el 7.7% de la población presentaba una historia de alergia a medicamentos. (grafico XXII).

Los medicamentos con mayor prevalencia de errores de medicación fueron: Filgrastim 64.7%, Factor VIII 9.7%, Tocilizumab 7.3%, Imiglucerasa 4.3%, Rituximab 3.7% y Factor IX 3.3%, Idursulfasa 2.7%, Bevacizumab 2.3%, Infliximab 2.0%, Loranizasa 1.3%, Adalimumab e Interferón Gamma con < 1% (Gráfico XXIII).

Encontramos que el filgrastim es uno de los medicamentos de mayor uso, con un 65% y corresponde a los diagnósticos previos mencionados, el filgrastim reduce la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas, el Factor VIII y IX recombinante representa el 10% y 3.3% respectivamente, pacientes hemofílicos son tratados en el área de inmunoterapia de corta estancia, este tratamiento no siempre es la primera elección ya que existen otras opciones terapéuticas sintéticas, el Tocilizumab disminuye la inflamación en pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil, ya que actúa en la IL-6, este medicamento es empleado con frecuencia y se encontró una prevalencia de 7.3% del total de la población, así mismo se atienden enfermedades huérfanas que conlleva a utilizar medicamentos como la Imiglucerasa para tratar la enfermedad de Gaucher o idursulfasa para el síndrome de Hunter, con prevalencias de 4.3 y 2.7% respectivamente, hemos tomado el top 10 de medicamentos biotecnológicos de mayor uso, el rituximab también representa un 3.7% de uso en diagnósticos de artritis reumatoide que no hayan tenido respuesta a otros tratamientos, linfomas, leucemias con especificidad de células B, entre otras afecciones, el bevacizumab representa una prevalencia de

uso del 2.3%, utilizado en casos de cáncer metastásico y como última línea de tratamiento en combinación con quimioterapia.(gráfico XXIII)

El empleo de medicamentos en población pediátrica en México conlleva gran variabilidad de situaciones legales-administrativas. Fármacos biotecnológicos sin condiciones de uso autorizadas para la población infantil se encontraron en la investigación y se administran según criterios individuales; en muchos de los casos hay gran experiencia clínica que no es contraria a la evidencia científica y recogida en protocolos estandarizados.(grafico XXIV) Una prescripción apropiada puede encontrarse entre la autorización sanitaria y la investigación y avalarse por experiencias clínicas, pero esto no justifica su empleo libre sin el adecuado conocimiento del medicamento y sus consecuencias. La diversidad de situaciones de fármacos pediátricos plantea una necesidad básica para los pediatras, obligándoles a conocer la responsabilidad médico-legal del uso no autorizado en niños (ensayos clínicos o medicamentos en uso compasivo).

Es obligado el cálculo racional de dosis pediátricas, no universalmente validado (dosis por edad, peso o superficie corporal). Las indicaciones más rigurosas recomiendan dosis por superficie corporal y debería ser la de referencia para dosis de fármacos desde neonatos hasta adolescentes. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en estudios farmacocinéticos en distintos grupos etarios y no asumir, por ejemplo, que mayores de 40 kilogramos tomen dosis de adulto. Los volúmenes de distribución, metabolismo hepático y aclaramiento renal de fármacos no se pueden prever y, en ocasiones, adolescentes precisan dosis mayores que los adultos o lactantes precisan dosis más altas proporcionalmente que los niños mayores.

Independientemente de la pureza y origen, los medicamentos biotecnológicos continúan siendo inmunogénicos en los seres humanos, por su naturaleza proteínica. Las respuestas inmunológicas severas son poco frecuentes y afectan una pequeña minoría de los pacientes. Dentro de los factores que pueden favorecer la susceptibilidad a las respuestas humorales incluyen factores genéticos, la edad, la presencia del medicamento en altas concentraciones en sangre, y el sitio de administración. Con base en los criterios de la Norma Oficial

Mexicana Nom-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos referente al punto 8, relacionado con la farmacovigilancia, que refiere a los lineamientos establecidos por la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia en los puntos relevantes menciona que los reportes deben cumplir información grado 2, integrando un plan y manejo de riesgos que incluyan prueba de anticuerpos (Cuantificación de inhibidores), en el INP, cuenta con la tecnología y el personal, sin embargo la cuantificación no se realiza en un 94% de los casos, esto quizás se deba a lo limitado del presupuesto, o no se han desarrollado pruebas para cada uno de los medicamentos utilizados, salvo en Factor VIII y IX, que es un indicador de eficacia en los pacientes, el cual se realiza en un bajo porcentaje de pacientes. (grafico XXV).

Es ampliamente conocido que los medicamentos biotecnológicos son seguros y eficaces, y que las reacciones adversas que se pueden presentar siempre están relacionadas con la respuesta inmune, la cual está influenciada por muchos factores, tales como la naturaleza del principio activo, impurezas relacionadas al producto, el proceso, excipientes, estabilidad del producto, vía de administración, régimen de dosis, factores relacionados al paciente, a la enfermedad y la terapia. Las consecuencias de la inmunogenicidad indeseada pueden variar considerablemente, desde clínicamente irrelevante hasta grave y potencialmente fatal. Hemos constatado que la identificación de reacciones adversas en este tipo particular de medicamentos requiere, mayor interacción con el paciente y el personal médico, por ser terapias específicas y con un alto costo, se tiene mayor trazabilidad y seguimiento, por lo tanto su identificación y discernimiento requiere un conocimiento profundo de cómo se debe aplicar el medicamento y bajo qué criterios se puede considerar que genera inconvenientes al paciente, lo cual llevo al investigador principal a capacitarse, tanto en el área clínica como en el proceso de producción de los medicamentos biotecnológicos, como ejemplo podemos mencionar a los factores de coagulación, el cálculo de dosis y prescripción siguen criterios muy escritos para poder aplicarlos, esto basados en los requerimientos del médico, lo esperado a largo plazo por la cronicidad de la enfermedad, y las

opciones a ofrecer cuando se tiene la sospecha de algún fracaso terapéutico; los reportes que se realizaron referente a reacciones adversas, ha sido con base en la información encontrada a la hora de la aplicación del medicamento o que se haya reportado en el expediente clínico , aunque por normativa son llamadas sospechas de reacciones adversas , en su totalidad se tiene la información suficiente para saber que es una reacción adversa ya que en la mayoría de los casos se re administro el medicamento, aun sabiendo que le causaba inconveniente al paciente, con ayuda del área de inmunología se somete al paciente a un periodo de desensibilización en combinación con antihistamínicos ya que el uso de medicamentos biotecnológicos son la última opción terapéutica en algunos de los casos. Las sospechas de reacción adversa que más se presento fue la neutropenia, colitis neutropénica, o mucositis cuando se utilizaban algunos anticuerpos monoclonales, como bevacizumab, la elevación de transaminasas relacionado al Infliximab, reacciones por velocidad de infusión, reacciones alérgicas entre otras, (ver gráfico XXVI). Todas fueron reportadas acorde a la metodología utilizada por el centro institucional de farmacovigilancia del INP.

La calidad y esperanza de vida ha mejorado en el último siglo, debido a varios factores, entre los que sobresale la existencia de nuevas terapias y el rápido desarrollo de la tecnología, como técnicas de ingeniería genética y la disposición de cientos de medicamentos, sin embargo no siempre consiguen resultados positivos en la salud de los pacientes, en ocasiones la farmacoterapia falla, cuando provoca danos adicionales y no consiguen los objetivos terapéuticos buscados. Estos fallos de la farmacoterapia tienen un coste en la salud de los pacientes en recursos sanitarios y sociales, lo que los convierten en un auténtico problema de salud pública. Con base en la práctica del farmacéutico y su responsabilidad con las necesidades del paciente relacionado con los medicamentos se detectaron algunos PRMs, (grafico XXVII) en la categoría 1, encontramos que algunos pacientes no disponían del medicamento que requerían para aliviar su enfermedad, la crisis económica favorecía la falta de medicamentos y su disponibilidad en tiempo y forma, pudimos constatar que los medicamentos biotecnológicos requieren de una autorización previa y diferentes requisitos para

poder su compra extemporánea (fuera de tiempos establecidos para la licitación), los casos más relevantes se presentaron con el medicamento bevacizumab, no se encontraba en cuadro básico y la gestión de su compra superaba los tiempos establecidos para el tratamiento y mejora de los pacientes. En la categoría 2, documentamos casos donde a los pacientes se les aplicaba el medicamento fuera de la recomendación, se combinaban de manera errónea al mismo tiempo que la quimioterapia y predisponía al paciente a retardar su mejoría o exacerbar los efectos de la enfermedad o quimioterapia. En la categoría 3 los seguimientos evidenciaron que la farmacoterapia no favorecía en algunos casos a la mejoría del paciente, podemos ejemplificar el uso de factores de coagulación, se pudo evidenciar mediante cuantificación, que los pacientes habían desarrollado anticuerpos contra el medicamento, se suspendieron y cambio la farmacoterapia para someter al paciente a un periodo de desensibilización; las presentaciones farmacéuticas de algunos de los medicamentos no siempre se ajustan a las dosis requeridas aun sabiendo que los pacientes requieren dosis precisas, documentamos un gran porcentaje de seguimientos donde se prefirió dar una dosis mayor o menor de medicamento biotecnológico con la intención de no desaprovechar el medicamento, esto se debe en gran parte a que los medicamentos para enfermedades huérfanas son de un mayor costo para el servicio de inmunoterapia de corta estancia. Para entender más a profundidad la problemática sigamos el ejemplo siguiente: la idursulfasa, un medicamento huérfano indicado para el tratamiento a largo de plazo de pacientes con síndrome de Hunter, se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante perfusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la perfusión; el paciente es un niño con un peso de 10Kg, si calculamos la dosis tendremos que darle 5mg, cada vial contiene 6mg, en este caso se opta dependiendo la edad del paciente y su historial de tolerancia al mismo, se aplica la totalidad del frasco para no tener mermas y disminuir los costos del tratamiento, esto explica por qué hay un porcentaje de ineffectividad cuantitativa e inseguridad cuantitativa de los medicamentos. En el caso de la

inseguridad no cuantitativa se ha relacionado en su mayoría a los casos donde los pacientes han desarrollado reacciones adversas al medicamento, pero se tuvieron que re administrar en conjunto con antihistamínicos debido a que no hay otras opciones terapéuticas disponibles.

Identificación de errores de medicación

En total se documentaron 2789 acontecimientos adversos potenciales a partir de una práctica profesional que producen o pueden producir errores de medicación en el uso y manejo de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica; identificando las causas próximas y los fallos del sistema que han contribuido a su aparición, al determinar los incidentes causantes de error en cada etapa con base al proceso correspondiente obtuvimos lo siguiente (tabla VII). Se destaca el proceso de prescripción con un (29.5%), los incidentes más frecuentes fueron: la escritura poco clara, información incompleta sobre la velocidad de administración del medicamento, omisión de información sobre alergias, o prescripciones sin verificar interacciones entre medicamentos; el proceso de preparación representa el (22.1%) de incidentes, destacando áreas poco aptas que garanticen buenas prácticas de preparación de medicamentos, insuficientes fuentes de información para consultar compatibilidades entre medicamentos - soluciones, y datos incompletos en el etiquetado del medicamento; en el proceso de administración se documentó incumplimiento en los horarios de administración, dosificación imprecisa, e incorrecta velocidad de infusión; representando el (19.5%) , el proceso de seguimiento represento el (11.8 %), se documentaron datos antropométricos, fisiológicos o metabólicos incompletos, datos relevantes incompletos, como presencia previa a reacción adversa a medicamento. El proceso de almacenamiento represento el (11.5%), se destaca la falta de equipo para su conservación, desconocimiento de su manejo (inadecuado control de temperatura y exposición a la luz) esto con base en el suplemento de la farmacopea.⁷⁸

La clasificación en errores de medicación está basado en la adaptación española de la clasificación del NCCMERP, el total de errores de medicación asociados al

uso y manejo de medicamentos biotecnológicos fue de 1085 en un total de 300 pacientes, lo que supone una tasa de incidencia de 3.61 errores por paciente (ver tabla VIII y IX) la mayor prevalencia se encuentran en las categorías de monitorización insuficiente del medicamento (35%); dosis incorrecta (19%), frecuencia (14.7%), hora de administración errónea (8.5%), preparación, manipulación y acondicionamiento (6.3%) y medicamento erróneo (6.6%). Las causas más frecuentes se agruparon en las categorías falta de conocimiento/información sobre el paciente (24.1%), Falta de conocimiento/formación sobre el medicamento (22.1%), Comunicación escrita incorrecta/incompleta/ambigua (20%), Estrés, sobrecarga de trabajo (11.1%) y Almacenamiento incorrecto de los medicamentos (6.3%) (tabla X). La gravedad de los errores de medicación se representa en el gráfico XXVIII, la categoría de error con daño representa el 13% de los errores de medicación analizados, ningún error mortal fue reportado durante el desarrollo del estudio.

En la actualidad en nuestro país los medicamentos biotecnológicos representan alrededor del 15% del arsenal terapéutico disponible¹⁹ y su investigación tanto experimental como clínica duplica a la de los de síntesis química a nivel mundial, se prevé que serán las terapias más utilizadas en los próximos años; incluyendo a los biosimilares que enfrentan desafíos de calidad y seguridad; Por tanto, es imprescindible establecer la trascendencia a corto y mediano plazo de las consecuencias de su uso, no sólo en términos de incidencia sino, en sus consecuencias clínicas. Los incidentes derivados del uso y manejo de medicamentos biotecnológicos se han investigado para generar las bases para su prevención futura, agrupándolos en prevenibles, producidos por un error, y no prevenibles (reacciones adversas a medicamentos RAM), en los centros hospitalarios del país se da más relevancia a la detección y notificación de las RAM, sin otorgar a los errores de medicación su relevancia debido a sus consecuencias más graves y que se pueden evitar.

Debemos destacar que discutiremos los resultados que se han hechos en otras investigaciones resaltando que no fueron enfocadas en medicamentos biotecnológicos.

En el estudio ENEAS, la incidencia de errores derivados de la asistencia sanitaria hallada mediante la revisión de historias clínicas es de 1,4 por cada 100 pacientes día⁷⁹, una cifra menor a nuestros resultados que ha combinado la identificación observacional de cada proceso del sistema de medicación de biotecnológicos y la revisión de historias clínicas. La diferencia puede ser debida a que la revisión de historias clínicas infravalora la frecuencia de los errores, no haber desarrollado una cultura de reporte en el personal de salud y que no se cuente con un programa permanente de reporte, fundamental para su identificación. Se debe estandarizar la forma de dictaminar y sistematizar el análisis de los incidentes mediante el uso de lenguaje común. Se han aplicado los criterios del NCCMERP, reconocidos a nivel internacional, sin embargo, no se utilizan de forma universal.

Nuestros resultados globales muestran una tasa de incidencia de 3.6 errores por cada paciente-día, cifra alta en comparación con los reportes de otros autores. Otras investigaciones han arrojado resultados entre 0,15 a 0,24 errores por paciente, Bates et al. reporta 30 por 100 pacientes día, sin embargo, se han utilizado diversos métodos de identificación, sin lograr una comparación adecuada. En entornos hospitalarios los errores de medicación son comunes;⁸⁰ teniendo una tasa de incidencia 3 veces mayor en la población pediátrica y potencialmente más dañinos en comparación con la población adulta.

Los medicamentos biotecnológicos por ser grandes estructuras proteicas tienen potencial inmunogénico relacionado con el proceso de obtención, producción y naturaleza de la proteína^{10,81} que constituye una problemática relevante en la práctica clínica con relación con su eficacia y seguridad, los anticuerpos pueden ser desarrollados por el paciente a lo largo de la terapia y su cuantificación es imprescindible, sin embargo este punto, con frecuencia es omitido debido a que no se cuenta con el método de prueba, o por desconocimiento por el personal médico de que existe y deben ser cuantificados periódicamente; el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en pacientes

pediátricos es una práctica común por las limitadas opciones terapéuticas, debe ser valorado el riesgo beneficio, aun cuando el paciente haya desarrollado anticuerpos o presentado alguna reacción adversa sin suspender la terapia, lo cual dificulta una clasificación clara y las consecuencias a largo plazo.

En el estudio de Bond et.al⁸² uno de cada 20,32 errores causa lesión, y el 0.35% en observaciones realizadas en pacientes pediátricos, nuestros resultados muestran que el 13% de los errores han causado un efecto perjudicial en la población pediátrica, sin embargo, debemos considerar que la forma en la que han sido evaluados e identificados marca la diferencia. los errores no solo trascienden en la salud del paciente, si no en los costos de hospitalización frenando su mejoría, sin dejar de mencionar a las quejas o reclamaciones que se pueden generar, bates⁴⁰ calcularon que se necesitan 8 minutos para corregir un error de omisión, creyendo que se tardan lo mismo los otros errores de medicación.

Con respecto a los errores de medicación, obtenida en estudios realizados en otros países.

En estudios coordinados por la delegación española del Institute for Safe Medication Practices (ISMP-España), mencionan que los errores de medicación pueden motivar un 4,7% de los ingresos en servicios médicos, con elevados costos para los sistemas de salud; La investigación de Otero et. al. (2005) encontró un total de 60 tipos de errores, el 70%, de estos errores se originaron en los procesos de prescripción y en una proporción del 28.3% habían sido originados en el seguimiento del tratamiento farmacológico. Los errores de prescripción más frecuentes fueron la prescripción de medicamentos en dosis más altas que las recomendadas (21,7%), la selección inapropiada del medicamento (15,0%) y la falta de prescripción de un medicamento necesario para tratar la enfermedad de base o para prevenir el efecto adverso.

Colpeart et al (2006), Marcin et al, Miller et al (2007), han revelado que los errores en la medicación ocasionaron en EE. UU más de 7.000 muertes anuales y que casi un 2% de los pacientes presenta EM prevenibles durante su estancia en el hospital. Los errores ocurren frecuentemente tanto en la prescripción, dispensación y la administración de los fármacos los más frecuentes son debido a

cálculos incorrectos de la dosis, a errores en la dilución y frecuencia de administración, e inclusive por la mala e incompleta transcripción de una indicación, la redacción incorrecta y la ilegibilidad de la misma

Errores de prescripción

Algunos resultados sobre la incidencia de errores de prescripción oscilan entre 39 y el 62,8% del total 51,52,53 nuestro resultado es de 29,5% encontrándose muy por debajo de estos resultados.

Errores de preparación

La incidencia de errores de preparación muestra un estimado del 37.93%⁸³, mucho mayor en comparación de nuestro resultado del 22.1%, la razón es debida al desconocimiento en la compatibilidad de soluciones y el tiempo en el que puede ser estable la reconstitución antes de pasar al proceso de la administración.

Errores de administración

La observación directa aplicada en esta parte de la investigación, es el mejor método para identificar los errores de preparación, tomando en cuenta de su alto costo y de que requiere el entrenamiento previo de personal nuestro resultado muestra que el 19.5% de las administraciones representan un error y que son diferentes a las observaciones de Flynn et al representando un 14,6% en la que la hora de administración supone el 40% de los casos, a diferencia de nuestro estudio donde es infrecuente y se decanta por la falta de conocimiento en la velocidad de infusión⁸⁴. Cabe destacar que los errores de administración son los más difíciles de evitar debido a la falta de barreras, excepto el propio paciente, las consecuencias pueden ser leves, las equivocaciones de vía o de fármaco pueden ser graves; o en el peor de los casos las omisiones pueden perjudicar al paciente por no recibir el medicamento que necesitan.

Consecuencias de los errores

Se pudo comprobar el limitado conocimiento y acceso a información de los medicamentos en las diferentes áreas, la falta de actualización de los documentos de consulta para los médicos, enfermeras, así mismo la constante rotación de personal médico residente y su incompleta preparación potencian el riesgo de cometer errores con este grupo particular de fármacos; existe una gran desinformación sobre la el tipo de reacciones adversas y las interacciones con otros medicamentos, creyendo que no se presentan, por lo tanto se omite la revisión de interacciones con otros medicamentos, soluciones o alimentos; Esto ha derivado a un uso inadecuado destacando: prescripción y preparación en soluciones no compatibles, para uso tópico, oral, y en enjuagues bucales, sin cumplir las especificaciones de preparación, velocidad de infusión, transporte y almacenamiento. Esto pone en riesgo a los profesionales de salud y pacientes representando un alto costo en el sistema de salud hospitalario.

Las formas farmacéuticas para medicamentos biotecnológicos son en su mayoría inadecuadas para pacientes pediátricos, errores de dosificación y preparación son frecuentes debido a que es preferible dar una dosis mayor o menor con la finalidad de no malgastar medicamento. La inexacta frecuencia y hora de administración, son prácticas que se acentúan a medida que la carga de trabajo aumenta como la principal causa, o por retraso en la dispensación o falta de stock.

Los datos obtenidos de la evaluación de la etapa I nos mostró un panorama de las áreas de oportunidad y situaciones que requerían una intervención; por lo cual se desarrollaron estrategias en la minimización de riesgos y la prevención de errores de medicación, de la agencia europea de medicamentos (EMA), el uso de material educativo, sesiones informativas, reportes de evaluación de farmacoterapia, recomendaciones al COFAT.

27.-INTERVENCIÓN

28.-JUSTIFICACIÓN

Etapa de intervención

Se confirmó una alta prevalencia de prácticas que producen o pueden producir errores de medicación en fármacos biotecnológicos en todo el sistema de medicación, se destacan los procesos de prescripción, preparación, y administración, y los errores de medicación causantes de daño al paciente, datos que confirman la necesidad de fortalecer su uso y manejo en pacientes pediátricos; se realizó una búsqueda sistematizada de estudios dirigidos en la evaluación de intervenciones para disminuir los errores de medicación, encontrando pocos precedentes de intervenciones sobre medicamentos biotecnológicos en población pediátrica en México y a nivel internacional; la investigación aportara Información innovadora, que servirá de base para los próximos retos del uso y manejo de estos medicamentos tabla IV.

29.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Etapa de intervención

¿Cuál es el cambio que existe en la incidencia de errores de medicación, en fármacos biotecnológicos identificados previamente en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE) del Instituto Nacional de Pediatría después de la implementación de las intervenciones?

30.-OBJETIVO GENERAL

Etapa de intervención

- ▲ Estimar el cambio sobre la incidencia de errores de medicación en fármacos biotecnológicos en las áreas de prescripción, preparación y administración después de la implementación de intervenciones en las áreas de oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE) del Instituto Nacional de Pediatría.

31.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ▲ Elaborar e implementar intervenciones para la mejora del sistema de medicación
- ▲ Comparar el cambio de incidencia en los errores de medicación, en las áreas de prescripción, preparación y administración después de las intervenciones en las especialidades médicas de oncología, hematología, inmunología, área de quimioterapia ambulatoria (AQuA) y de inmunoterapia de corta estancia (ICE) del Instituto Nacional de Pediatría.

32.-HIPÓTESIS

Etapa de intervención

Las intervenciones implementadas en mejorar el uso y manejo de fármacos biotecnológicos empleados en las especialidades médicas de hematología, oncología e inmunología, y el Área de Quimioterapia Ambulatoria (AQuA) y de Inmunoterapia de Corta Estancia (ICE), evidenciara una disminución de los errores de medicación en un 15%.

33.-DISEÑO DE ESTUDIO

Etapa de intervención

Estudio prospectivo, cuasi experimental de intervención en situaciones de riesgo y problemas en el uso de medicamentos biotecnológicos de la población pediátrica atendida en las especialidades médicas de hematología, oncología e inmunología, y los servicios ambulatorios Área de quimioterapia Ambulatoria (AQuA) e Inmunoterapia de corta estancia (ICE).

34.-POBLACIÓN OBJETIVO:

Etapa de intervención

Personal de salud involucrado directamente en la prescripción, preparación y administración de medicamentos biotecnológicos de las áreas de oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

35.-POBLACIÓN ELEGIBLE:

Etapa de intervención

Personal involucrado en el sistema de medicación de biotecnológicos empleados en el Instituto Nacional de Pediatría atendida en las especialidades médicas de hematología, oncología e inmunología, y el Área de Quimioterapia Ambulatoria (AQuA) y de Inmunoterapia de Corta Estancia (ICE) del mes de abril a diciembre del 2018.

36.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Etapa de intervención

- ▲ Personal de salud que acepte firmando consentimiento de confidencialidad y asista a las actividades programadas para el desarrollo de la intervención.
- ▲ Intervenciones desarrolladas y priorizadas bajo los principios y directrices de la gestión de riesgos para la seguridad del paciente UNE 179003 (anexo

XIII), relacionadas a los medicamentos biotecnológicos que puedan ser atendidas de manera factible y bajo supervisión de los jefes de área de las diferentes especialidades médicas.

37.-CRITERIO DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

- ▲ Intervenciones desarrolladas y priorizadas bajo los principios y directrices de la gestión de riesgos para la seguridad del paciente UNE 179003 relacionadas a los medicamentos biotecnológicos que requieran modificación de infraestructura, compra de equipamiento o gestión de recursos financieros.

38.-METODOLOGIA

38.1-Análisis y desarrollo de las intervenciones.

La información recopilada de la etapa I se evaluó y analizo respecto a las situaciones de riesgo y problemas identificados en medicamentos biotecnológicos, bajo los principios y directrices de la gestión de riesgos para la seguridad del paciente UNE 179003,(anexo XIV) utilizando la herramienta, análisis causa raíz y generando una matriz de riesgos y problemas, lo cual permitió priorizar los problemas encontrados y proponer intervenciones, sin embargo el alcance de estas es limitado ya que se descartaron de inmediato aquellas propuestas que requerían modificación estructural o gestión de recursos, las actividades fueron apoyadas y dirigidas por el área de calidad del Instituto Nacional de Pediatría la información generada se integró a la matriz general del hospital, no se integra a la presente debido a la confidencialidad de la información y por no ser un objetivo de la presente investigación.

Se utilizó la metodología de Análisis Causa Raíz (problemas) y Análisis de Modo y Efecto de Falla (Riesgos)

Su medida y priorización se hizo de la siguiente manera:

- I. Se reunió un equipo multidisciplinar (ya establecido por el área de calidad)

- II. Se hizo un consenso en la severidad de cada problema y riesgo identificado con el personal involucrado en el proceso. (se le dio un valor numérico)
- III. Se midió y priorizo cada riesgo y problema.
- IV. Se presentaron diversas intervenciones con la intención de resolver cada punto evaluado. (ver tabla XI)
- V. Para la implementación se solicitó la aprobación y valoración de la factibilidad a los jefes de las áreas y personal involucrado en cada proceso de utilización de medicamentos biotecnológicos. (ver tabla XII)
- VI. Su aprobación quedo sujeta a un porcentaje de aprobación del 80% del personal que reviso la intervención desarrollada, para lo cual se envió a médicos especialistas, residentes y jefas de enfermería los cuales dieron una calificación a cada criterio: Relevancia, Alcance, Credibilidad, Actualidad, Objetividad y Exactitud, así como también recomendaciones y comentarios del material presentado. La puntuación es del 1 al 5 siendo el 1 la menos valorada y 5 la más alta. (ver anexo XII)

Propuestas de intervención

Problemas que afectan la prescripción

Problema	Estrategia de intervención
Sistema de Reporte de errores de medicación (EM) insuficiente.	Implementar Sistema de Reporte de EM voluntario, anónimo y no punitivo adaptar el existente.
Información sobre medicamentos de origen biotecnológico insuficiente.	Recopilación de información de estabilidad, compatibilidad, interacciones y efectos adversos de medicamentos de origen biotecnológico.
Conocimiento sobre procedimientos insuficiente y alta variabilidad	Estandarizar procesos más vulnerables, en especial preparación y administración de medicamentos a través de "Manual de preparación de medicamentos inyectables" y "Manual de administración de medicamentos inyectables".
Problema	Estrategia de intervención

Alta variabilidad en las prescripciones, en especial sobre soluciones de dilución y tiempos de administración que generan confusión en equipo de enfermería sobre la forma de administración. Además de pautas de prescripción incompletas o dosis mayores a las recomendadas en la literatura

Aprovechar el sistema de prescripción electrónica generando en este programa protocolos de prescripción.

Problemas que afectan la preparación

Problema	Estrategia de intervención
Inadecuado lavado de manos antes de la preparación medicamentos.	Charla "5 momentos para el lavado de manos" para personal de enfermería.
Incompatibilidad e inestabilidad de medicamentos de administración parenteral en viales de preparación	Estandarizar solventes y concentración de medicamentos de administración parenteral.
Confusión de medicamentos por etiquetación deficiente de soluciones para infusión y medicamentos inyectables preparados	Estandarizar etiquetado de medicamentos y soluciones inyectables con nombre del paciente, principio activo, dosis, fecha de preparación.

Problemas que afectan la administración

Problema	Estrategia de intervención
Vía o velocidad de administración inadecuada	Elaborar Manual de administración de medicamentos de mayor uso. Implementar uso de reguladores de goteo Sesión "Administración segura de medicamentos" con énfasis en medicamentos parenterales.
Confusión entre bandejas con medicamentos preparados destinadas para distintos pacientes, esto debido a que los encargados de preparar los medicamentos y la administración es realizada por diferente personal, pasando varios minutos entre un procedimiento y otro, perdiendo continuidad de los procesos y retrasando la administración.	Se establece que la persona que prepara también debe administrar medicamentos, traspassando la preparación de medicamentos a la misma persona. Verificar los 5 correctos de la administración de medicamentos (paciente, medicamento, dosis, vía de administración, tiempo).

Desconocimiento de medicamentos de alto riesgo disponibles en las áreas.	Establecer procedimientos de preparación y administración estandarizada de medicamentos de alto riesgo
--	--

Tabla XI.- Estrategias de intervención (áreas prescripción, preparación, administración)

Estrategias Autorizadas		
Proceso del SM	Situación por corregir	Intervención específica
Prescripción	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Información sobre medicamentos de origen biotecnológico insuficiente. ◆ Pautas de medicación incompletas, dosis mayores o menores recomendadas en la literatura. 	<ul style="list-style-type: none"> > Información de estabilidad, compatibilidad, interacciones y efectos adversos de medicamentos de origen biotecnológico
	Preparación	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Desconocimiento de la compatibilidad de los medicamentos
Administración		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Vía o velocidad de administración inadecuada
		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Frecuencia inadecuada de administración de medicamentos

Tabla. -XII - Intervenciones aprobadas para mejorar el uso de medicamentos biotecnológicos en el sistema de medicación del Instituto Nacional de Pediatría.

38.2-Implementación

Para integrar cada punto de las estrategias autorizadas se desarrollo un compendio de uso y manejo de medicamentos biotecnológicos que incorporara información de estabilidad, compatibilidad, interacciones y efectos adversos sobre medicamentos de origen biotecnológico para los procesos de prescripción, preparación y administración, para su elaboración se realizó una búsqueda exhaustiva y sistematizada en las bases de Micromedex⁶⁷, Drugbank⁸⁵, Medscape⁸⁶, Lexicomp y el manual de prescripción médica pediátrica de Takemoto⁸⁷, enfocada al uso y manejo de medicamentos biotecnológicos.(anexo IX)

Para la evaluación del compendio nos coordinamos a través de la subdirección médica, con el apoyo absoluto del Dr. Luis Xóchihua Díaz; quien dio instrucciones a las áreas para su participación en un tiempo máximo de 30 días.

El material fue evaluado por médicos, enfermeras, farmacéuticos y equipo directivo del INP utilizando los siguientes criterios: Relevancia, Alcance, Credibilidad, Actualidad, Objetividad y Exactitud; (anexo XIII). La población total que participo en la evaluación fue de 19 profesionales de la salud.

La estandarización de las compatibilidades entre medicamentos y soluciones, se implementó en cada área de preparación de medicamentos mediante una infografía. El material impreso fue costeado por el investigador principal (Anexo X)

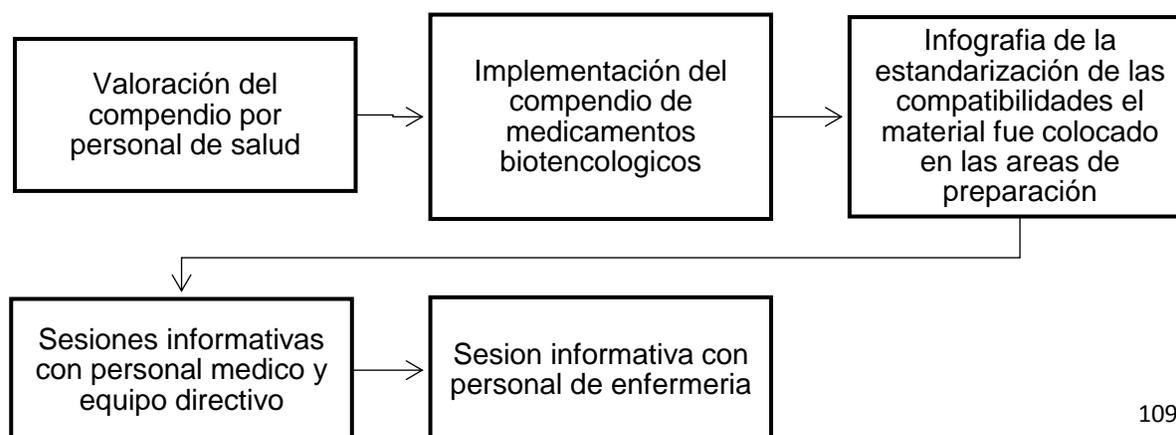
Se desarrollaron capacitaciones para médicos y enfermeras, se nos pidió presentar parte de los resultados a los jefes de las áreas de interés, se programaron sesiones para cada área, comenzando con hematología, oncología e inmunología, que incluyeron a sus áreas ambulatorias correspondientes. (Anexo XV)

Con el apoyo del Dr. Luis Xóchihua Díaz, se imprimieron 15 ejemplares del compendio para colocarlos en las áreas de interés, se dieron 3 sesiones informativas con el área médica y el área de enfermería para dar a conocer los objetivos del proyecto y del material desarrollado, así mismo para pedir y firmar su consentimiento de participación (anexo XI) en el reporte de errores de medicación, la coordinación fue apoyada por la dirección médica y área de enseñanza, sobre los siguientes temas:

- Medicamentos biotecnológicos y su farmacovigilancia
- Errores de medicación, sistema de reporte y clasificación
- Principales prácticas que pueden producir o producen errores de medicación en la población pediátrica.

Aceptaron participar 50 profesionales de salud, los cuales firmaron sus consentimientos, el área de oncología y hematología fueron las más participativas.

Figura V.- Actividades que desarrollar para la implementación de la intervención.



38.3-Identificación de errores de medicación después de la intervención

Se siguió la metodología empleada en la primera parte del proyecto:

Procedimiento:

Para cada medicamento biotecnológico se registró en el formato de seguimiento farmacoterapéutico, principio activo, la indicación, la pauta de administración (dosis, intervalo entre dosis, fecha de inicio y forma farmacéutica), el origen de la prescripción, se clasificó por su principio activo y el grupo terapéutico al que pertenecen, se compararon las condiciones reales de uso con las recomendadas, la información sobre uso pediátrico se revisó en guías clínicas internacionales, el catálogo de medicamentos del INP, el catálogo de medicamentos del consejo de salubridad general (CSG), bases de datos electrónicas y la información contenida en el manual de prescripción médica – Lexicom.

Se elaboró una base de datos en formato Excel con la información obtenida del seguimiento farmacoterapéutico.

Para la identificación de errores de medicación, hubo más reportes por personal de salud, el investigador principal dio trazabilidad y seguimiento al reporte, se utilizó el formato de seguimiento (Anexo V)

38.4-Análisis de la información

Los errores de medicación se analizaron y clasificaron con base en el national coordinating council for medication error reporting and prevention (NCCMERP) y la guía de buenas prácticas sobre registro, codificación, informes y evaluación de los

errores de medicación de la agencia europea de medicamentos EMA/762563/2014.

38.5-Estimar el cambio después de la implementación de las intervenciones

El reporte de errores de medicación se favoreció después de presentar el proyecto y obtener el consentimiento del personal de salud;

Se hizo un análisis del porcentaje de los errores de medicación que se han obtenido en el estudio previo comparándolo con los datos **Posteriores** de la intervención y se valoró el cambio sobre el uso y manejo de medicamentos biotecnológicos.

El cambio se analizó mediante la prueba de la suma de signos y rangos de Wilcoxon.

También se aplicaron técnicas de estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresarán mediante frecuencias absolutas y porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

39.-RESULTADOS

Evaluación de la información del compendio de uso y manejo de medicamentos biotecnológicos.

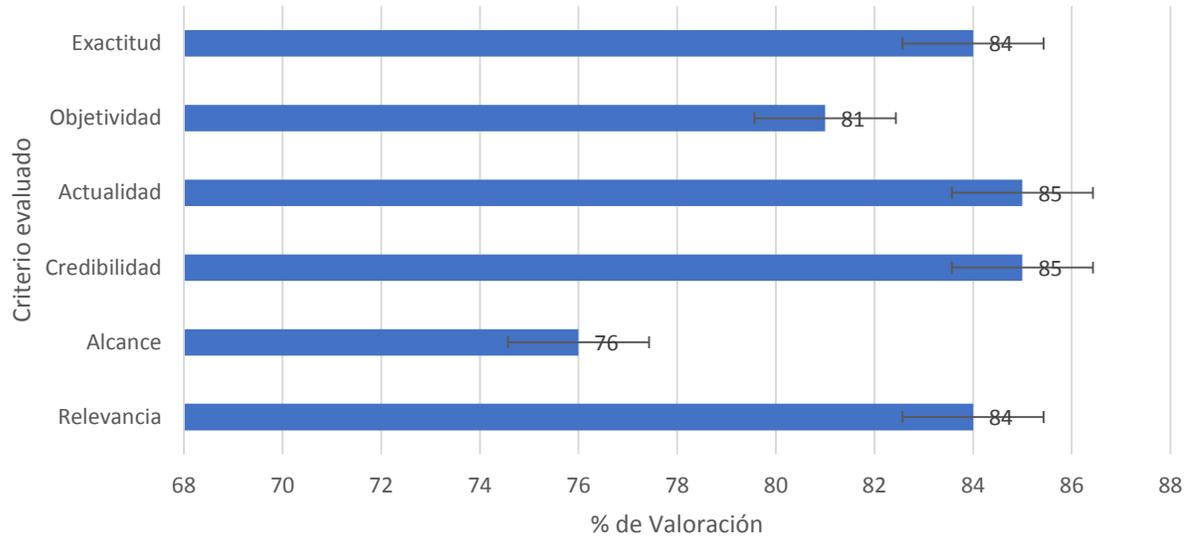


Gráfico XXV.- Evaluación de la información contenida en el compendio de uso y manejo de medicamentos biotecnológicos. n:19 jefes de área.



Imagen I.- Compendio de medicamentos biotecnológicos (Anexo X).

39.1-Sesiones informativas área medica

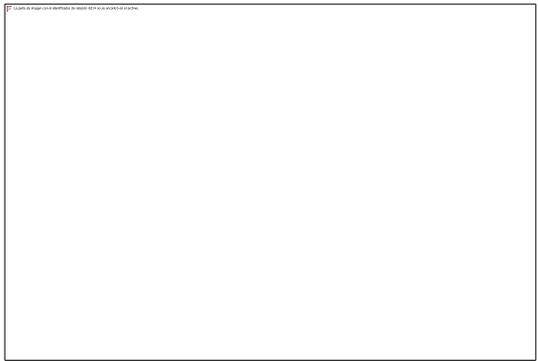
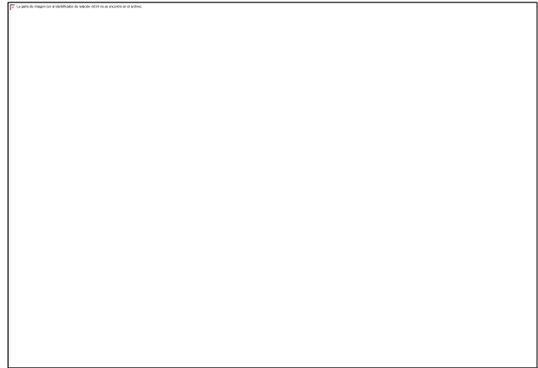
jefes y residentes avanzados

Servicio de hematología, oncología e inmunología

Estudiantes y residentes

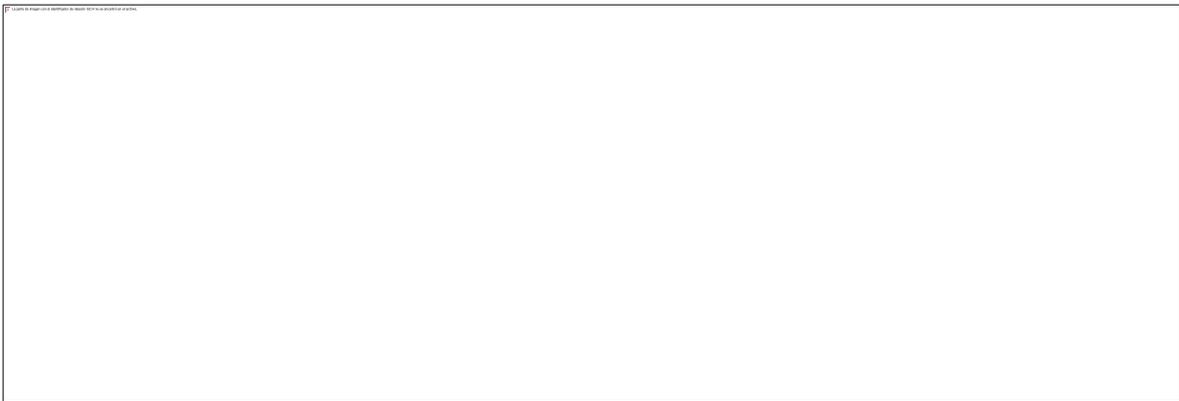
Servicio de hematología, oncología e inmunología





Sesiones informativas área de enfermería

Jefas de áreas de oncología, hematología e inmunología



Errores de medicación

n= 350 seguimientos de 300 pacientes pediátricos con un total de 1899 vs 1480 errores identificados, con un 22% menos en comparación con la observación inicial.

No	<i>Tipos de errores de medicación</i>	<i>n=1899</i>	<i>n=1480</i>
		<i>Antes (%)</i>	<i>Despues%</i>
1	Medicamento erroneo	6.6	4.84
2	Omisión de dosis o de medicamento	2.6	2.15
3	Dosis Incorrecta	19	16.90
4	Frecuencia de administración errónea	14.7	11.32
5	Forma farmaceutica errónea	-	-
6	Error de preparación, manipulación y /o acondicionamiento	6.3	5
7	Técnica de administración errónea	0.8	0.4
8	vía de administración errónea	0.6	0.21
9	Velocidad de administración errónea	2.6	0.78
10	Hora de administración incorrecta	8.5	8.37
11	Paciente equivocado	0.1	-
12	Duración de tratamiento incorrecta	2.6	0.47
13	Monitorización insuficiente del tratamiento	35	26.17
14	Medicamento deteriorado	-	-
15	Falta de cumplimiento por el paciente	-	-
16	Otros	0.5	-

Tabla. VIII - Errores de medicación caracterizados con base en la taxonomía del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)

Causas	Factores contribuyentes	Antes (%)	Después (%)
1	Problemas de interpretación de las prescripciones	3.0	3.31
1.1	Comunicación verbal incorrecta/incompleta o ambigua	0.5	0.54
1.2	Comunicación escrita incorrecta/incompleta/ambigua	20.0	14.19
1.3	Interpretación incorrecta de la prescripción medica	0.7	0.47
2	Confusión en el nombre/apellidos de los pacientes	0.1	0.07
4	Problemas en el etiquetado/envasado/diseño	0.6	0.68
4.6	Material informativo o publicitario incompleto o que induzca a error	-	0.81
5	Problemas en los equipos y dispositivos de dispensación/dispensación/preparación/administración	-	0.14
5.1	Equipo/material defectuoso	0.1	0.07
6.1	Falta de conocimiento/formación sobre el medicamento	22.1	22.64
6.2	Falta de conocimiento/información sobre el paciente	24.1	25
6.3	Lapsus/Despiste	-	0.68
6.5	Errores de manejo del ordenador	2.9	3.18
6.6	Almacenamiento incorrecto de los medicamentos	6.3	5.41
6.7	Error en el cálculo de dosis o velocidad de infusión	4.5	5.07
6.8	Preparación incorrecta del medicamento	0.9	1.01
6.9	Estrés, sobrecarga de trabajo	11.1	12.84
6.10	Cansancio, falta de sueño	1.7	22.64
6.12	Complacencia/temor a conflictos	1.2	1.35

Tabla. - IX Factores contribuyentes a errores de medicación.

Estadística descriptiva de los errores de medicación Antes (A) y Después (D) de la intervención. Para el resultado de la prueba de hipótesis, se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas, con un nivel de significancia de 0.05.

Tipos de errores	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Decisión Prueba de hipótesis
Error tipo 1- A	126	1	7	4.68	1.814	Rechazar hipótesis nula
Error tipo 1- D	92	1	7	4.75	1.843	
Error tipo 2- A	50	8	12	9.66	1.507	Rechazar hipótesis nula
Error tipo 2- D	40	8	12	9.62	1.580	
Error tipo 3- A	360	13	16	14.22	.768	Rechazar hipótesis nula
Error tipo 3- D	321	13	16	14.22	.750	
Error tipo 4- A	214	17	17	17.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 4- D	280	17	17	17.00	.000	
Error tipo 6- A	95	19	19	19.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 6- D	120	19	19	19.00	.000	
Error tipo 7- A	8	20	20	20.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 7- D	15	20	20	20.00	.000	
Error tipo 8- A	4	21	21	21.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 8- D	12	21	21	21.00	.000	
Error tipo 9- A	15	22	22	22.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 9- D	50	22	22	22.00	.000	
Error tipo 10- A	159	23	23	23.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 10- D	162	23	23	23.00	.000	
Error tipo 12- A	27	25	27	26.15	.718	Rechazar hipótesis nula
Error tipo 12- D	50	25	27	25.80	.881	
Error tipo 13- A	497	28	32	28.78	.927	Rechazar hipótesis nula
Error tipo 13- D	665	28	32	28.85	1.016	
Error tipo 14- A	3	33	33	33.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 14- D	6	33	33	33.00	.000	
Error tipo 15- A	3	34	34	34.00	.000	Retener hipótesis nula
Error tipo 15- D	1	34	34	34.00	.000	

Tabla. - X errores de medicación antes y después de la intervención.

40.-DISCUSIÓN

Para la autorización del manual y su respectiva distribución, se nos pidió cumplir con el mínimo de 80% como resultado de su evaluación en cuatro de los 6 criterios, y presentar los resultados a las áreas de interés; 5 de los criterios cumplen un 80% de aprobación a la perspectiva del personal de INP, los comentarios se tomaron en cuenta en lo medida de los posible, sin embargo, por la temporalidad del proyecto se retomarán en una versión futura. Los comentarios más relevantes son:

- ▲ El material requiere el uso de meta análisis para evidenciar que se utilizó una metodología de búsqueda a profundidad y permitir tener una mayor exactitud de la información.
- ▲ Se requiere involucrar a más profesionales expertos para cada problema de salud y mejorar la objetividad, la visión es limitada, ya que refleja la visión del farmacéutico
- ▲ Incluir más al personal de enfermería, ya que ellas son las que comúnmente preparan medicamentos y podrían aportar su conocimiento y experiencia.
- ▲ Por el tipo de medicamentos el alcance es limitado ya que solo profesionales de alta especialidad u hospitales de tercer nivel podrían utilizar esta información.

Las sesiones de capacitación fueron aceptadas, teniendo una gran asistencia a cada una de las presentaciones, sin embargo, se llevó más tiempo de lo planeado la gestión y manejo del personal, se programaron a disposición de cada área; apoyados por el departamento de farmacia hospitalaria.

Las sesiones al área de enfermería, se re programaron en varias ocasiones.

Para comenzar la identificación de los errores de medicación esperamos 3 meses después de la implementación del compendio, nuestra candelarización se vio

afectada por situaciones fuera de nuestro control como el sismo del 19 de septiembre y el cambio de gobierno que inhabilito la programación de actividades, dejando poco tiempo para finalizar con la recopilación de la información, el tiempo mínimo programado era esperar 6 meses antes de comenzar con la identificación de los errores de medicación, sin embargo no fue posible por las variables comentadas. En el caso de los errores de medicación después de las actividades de intervención, encontramos un total de 1450 errores, se observó una tendencia a la baja después de la intervención con un porcentaje global menor del 22%, (Tabla VIII). Los factores contribuyentes que favorecen su aparición, se presentaron sin cambios considerables, hubo una mayor participación del personal de salud, argumentando que la causa probable de su equivocación la mayoría de las veces es el cansancio, resaltando su incidencia de 1.7 a 22.64% después de la intervención, el punto 1.2 tuvo una ligera disminución pasando, de 20 a 14.19%, la comunicación escrita se abordó en las capacitaciones presentadas al personal médico lo cual pudo haber contribuido; respecto a los demás factores no se muestra un cambio significativo.(Tabla IX)

Al aplicar las pruebas estadísticas para corroborar que la intervención mejoro los errores de medicación se encontró que para el error tipo 1 (medicamento erróneo), error tipo 2 (omisión de dosis o del medicamento) error tipo 3 (dosis incorrecta), error tipo 12 (duración del tratamiento incorrecto) y error tipo 13 (monitorización insuficiente del medicamento muestran una diferencia significativa respecto a la primera etapa del proyecto. Sin embargo, las categorías de error 4 (frecuencia de administración errónea) error 5 (Formar farmacéutica errónea), error 6 (error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento), error (técnica de administración errónea), error 8 (vía de administración errónea), error 9 (velocidad de administración errónea), error 10 (hora de administración incorrecta), error 11 (paciente equivocado), error 14 (medicamento deteriorado), error 15 (falta de cumplimiento por el paciente), error 16 (otros), no muestran diferencias por lo que se considera que no se vio modificada su incidencia. (tabla X)

41.-CONCLUSION

En México la magnitud real del problema del uso de medicamentos biotecnológicos en la práctica clínica y los errores de medicación es desconocida y consecuentemente, no se ha tomado conciencia de sus consecuencias en la seguridad de los pacientes ni en población tan vulnerable como la pediátrica, salvo por algunos colectivos como los farmacéuticos de hospital. Las causas de los errores de medicación son de alta complejidad, multifactoriales, y multidisciplinarias ya que pueden afectar a varios procesos, por lo tanto, a los profesionales implicados en la cadena terapéutica, de ahí la relevancia de generar antecedentes que sirvan para combatirlos. Los errores pueden combatirse mediante el diseño e implementación de intervenciones para mejorar el proceso de medicación.

Este trabajo ha impulsado el trabajo en programas de capacitación, guías de uso en el entorno hospitalario y desarrollar material enfocado a la importancia del correcto uso y manejo de medicamentos biotecnológicos.

Se requiere mayor investigación y la implementación de un sistema estandarizado definiciones de errores de medicación y resultados. Sería relevante generar datos sobre las intervenciones para reducir la mortalidad pediátrica que poyara a políticos y líderes médicos para la toma de decisiones.

A pesar de los inconvenientes logramos cumplir objetivos, reconocemos el apoyo por parte de las autoridades del INP, quienes a pesar de las diferencias nunca dejaron de apoyar el proyecto.

42.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El desarrollo del estudio se enfrentó a la dificultad para su aprobación recalcando que se llevó a cabo en dos etapas por lo complicado que fue permear el entendimiento de la población y objetivo del proyecto, se tuvo que someter en dos ocasiones como proyectos independientes, lo cual influyo en la forma del desarrollo del mismo. El cambio de los responsables en las distintas áreas ya sea por cambio de administración, cambio de gobierno e intereses particulares impactaron de manera considerable en el desarrollo del mismo. No hubo enmascaramiento en las observaciones, lo cual pudo haber influido en los resultados de algunas etapas, a pesar de que el efecto Hawthorne, que consiste en la mejora en la actividad de un trabajador cuando este es observado, desaparece al realizar la observación de manera secuencial, a lo largo del tiempo.

Los datos generados en el análisis situacional del sistema de medicación no se pueden comparar con otros hospitales del país por lo que limita su discusión.

La detección y registro de los errores de medicación se debe hacer ser mediante la implantación de criterios unificados ya que dificulta comparar los datos con otras investigaciones. Lo mismo sucede en el diseño y metodología del estudio.

Aunque se desarrolló una intervención basada en un compendio, se requirieron recursos económicos, los cuales limitaron el número de ejemplares impresos y su colocación en las áreas de interés.

El tiempo empleado para la segunda etapa del proyecto quizás influyo en los resultados finales ya que excedimos el tiempo del estudio por lo que la evaluación se hizo antes del tiempo recomendado por la literatura.

43.-PERSPECTIVAS

Los datos generados servirán para la continuar con la investigación, el área de farmacia hospitalaria comprometida con la investigación a considerado convocar a estudiantes de licenciatura y maestría para continuar con las estrategias de mejora en el sistema de medicación.

Esperamos que se dé a conocer la información generada en cuanto al uso de medicamentos biotecnológicos de manera interna y así contribuir en su seguridad de uso en la práctica clínica.

De manera indirecta logramos que se reconociera el papel del farmacéutico en estas áreas, se comenzó la gestión para integrar a más profesionales.

44.-BIBLIOGRAFÍA

- 1 Martha S, Thiruthopu N, Mateti U, Bairi R, Sivva D. Drug utilization pattern in South Indian pediatric population: A prospective study. *Perspect Clin Res* 2014;**5**:178.
- 2 Casares Alonso I, Carrera Polanco M, Da Cuña Vicente R, García Puga J, Garrido Torrecillas F, Ortega Páez E y otros. Guía de dosificación práctica en pediatría. 2015 Available at http://www.guiafarmapediatrica.es/sites/default/files/inline-files/Guia_dosificacion_3_edicion.pdf.
- 3 Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sagrañes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolós JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Pediatría* 2013;**57**:414–19.
- 4 Ruiz S, Sulleiro E. Medicamentos biotecnológicos; from dream to reality. *Elsevier* 2011;**9**:85–88.
- 5 H. A, M.H. A, P. L. Drugs obtained by biotechnology processing. *Brazilian J Pharm Sci* 2011;**47**:199–207.
- 6 Maria Laura Franco Fraguas ESQ. Medicamentos Biotencologicos. *Tendencias en Med* 2008;**12**.
- 7 Crommelin D, Bermejo T, Marco B, Jaak D, Irene K, Patrick R, *et al.* Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005;**11**:11–17.
- 8 M. K, K.W. M. Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Heal Pharm* 2004;**61**:695–710.
- 9 Calvo B, Zúñiga L. Medicamentos Biotecnológicos: Requisitos Exigidos para el Desarrollo y Aprobación de Biosimilares. *Inf Tecnol* 2010;**21**:125–32.
- 10 Aprea DP, Chiale C. Inmunogenicidad y medicamentos bioterapeuticos-origen implicancias y estrategias para su evaluación. 2010.
- 11 Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006;**21**:9–12.
- 12 Tang L, Persky AM, Hochhaus G, Meibohm B. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci* 2004;**93**:2184–2204.

- 13 T. Tejerina UM. Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes. *Actual en Farmacol y Ter* 2012;**10**:233–38.
- 14 Honorato J, Ruiz S, et al. Informe INESME Equivalencias Terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos, Tercera Ed. Madrid España: Instituto de estudios medicos científicos; 2009.
- 15 Escudero ADA. Avances farmacéuticos en el siglo XXI : medicamentos biotecnológicos. 2010.
- 16 Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM. Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals. *Drug Saf* 2009;**32**:811–17.
- 17 Aggarwal S. What's fueling the biotech engine—2011 to 2012. *Nat Biotechnol* 2012;**30**:1191–97.
- 18 Price Waterhouse Coopers. Biotech What ' s next for the business of big molecules ? Estados Unidos; 2012 Available at <https://www.pwc.com/mx/es/industrias/archivo/2012-07-biotech.pdf>.
- 19 Melero Fondevila JA. Biotecnología y medicamentos. España; 2004 Available at <https://doi.org/10.3989/arbor.2004.i705.539>.
- 20 DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007;**25**:209–16.
- 21 G.Cajaraville, M.j. Carreras, J.Massó MJT. Oncología. In: Farmacia Hospitalaria Tomo-II, 1st edn. España; 2002:1172–1226.
- 22 Alvarez, Agustin Arvizu, Adealida Solis Angli LSTC. Agenda Estadística de Calidad y seguridad, INP. Ciudad de Mexico; 2014.
- 23 Monica Climente Marti NV jimenez T. Manual para la Atención Farmacéutica, 3ra. edici. Valencia España; 2005 Available at https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_AF/Manual_AF05_3edHpeset.pdf.
- 24 FIP-OMS. Directrices conjuntas FIP/OMD, Sobre buenas practicas de farmacia y estandares para la calidad de los servicios farmaceuticos. The Netherlands; 2012 Available at https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=334&table_id (accessed on 16 June 2019).
- 25 Gutierrez Vega R. Eventos adversos y seguridad del paciente. *An Radiol* 2007;**6**:177.
- 26 Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y, Wood M, Moreno E, et al. Pediatría. In: Villaronga Cbrfvgyhmáwemmtpehbfcamm (ed.). Farmacia Hospitalaria, II. España; 2006:1292–1331.
- 27 Jiménez Torres, N., Climente Marti, M., Juan Colomer, J, Perez Pereiro C. Metodologías para la selección de medicamentos en el hospital. *Farm Hosp* 2000;**24**:258–66.
- 28 Sánchez Córdoba V, López Orozco M, Rivera Roldán S. Implementación, diseño e impacto

- de un servicio de atención farmacéutica intrahospitalaria en el Hospital del niño-DIF. 2006. Available at [https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/10763/Implementacion diseno e impacto.pdf?sequence=1](https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/10763/Implementacion%20dise%F1o%20e%20impacto.pdf?sequence=1).
- 29 Arroyo C, Aquerreta I, Ortega A, Goni O, Giraldez J. Impacto clínico y económico de la incorporación del farmacéutico residente en el equipo asistencial. *Farm Hosp* 2006;**30**:284–90.
 - 30 Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los EUM. España; 2003.
 - 31 Blundell B. Estudios de utilización de medicamentos -Cuestión de recursos-. *Farm Prof* 2015;**1**:28–35.
 - 32 Soumerai SB, McLaughlin TJ, Avorn J. Improving Drug Prescribing in Primary Care: A Critical Analysis of the Experimental Literature. *Milbank Q* 2006;**67**:268.
 - 33 OMS. Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS. Unites States; 2006 Available at <http://www.who.int/iris/handle/10665/24083#sthash.Kyw617Lg.dpuf>.
 - 34 Bolta CC, Solà N, Codina C. La seguridad en el uso de los medicamentos y los sistemas de soporte a la decisión clínica. *jano.es* 2011;**1**:64–72.
 - 35 Otero Mj, Martín R, M.D.Robles, Codina C. Error Medicación. In: Planas MCG (ed.). *Farmacia Hospitalaria Tomo-1*. España; 2002:713–47.
 - 36 Institute of Medicine. Report Brief July 2006: Preventing Medical Errors. Unites States; 2006.
 - 37 Otero MJ, Martín R, Robles MD. Errores de medicación Seguridad del sistema de utilización de medicamentos. *Artic Segur La Util Medicam* 1998;**4**:720–45.
 - 38 Linda T. Kohn, Janet M. Corrigan and MSD. To err IS human. Unites States; 2016 Available at <https://doi.org/10.1097/01.CCN.0000490961.44977.8d>.
 - 39 Vilà de Muga M, Astete J, Luaces Cubells C, Messegué Medà M. Resultados de una estrategia de prevención de errores de medicación en un servicio de urgencias pediátrico. *Emergencias (Sant Vicenç dels Horts)* 2012;**24**:91–95.
 - 40 Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, *et al*. Systems Analysis of Adverse Drug Events. *JAMA J Am Med Assoc* 1995;**274**:35–43.
 - 41 Organization WH. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Switerland; 2014.
 - 42 Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores de buenas prácticas sobre seguridad del paciente. Resultados de su medición en una muestra de hospitales del Sistema Nacional de Salud. Madrid España; 2009.

- 43 Unkauf AM. Gestión sistémica del error. In: Gestion sistematica del error: el enfoque del queso suizo en las auditorias. Uruguay; 2012:12–21.
- 44 Duwe B, Fuchs BD, Hansen-Flaschen J. Failure mode and effects analysis application to critical care medicine. *Crit Care Clin* 2005;**21**:21–30.
- 45 Otero, M.J., Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos una patologia emergente. *Farm Hosp* 2000;:9.
- 46 Goldmann DA, Kaushal R, Clapp MD, Federico F, Fortescue EB, Landrigan CP, *et al.* Prioritizing Strategies for Preventing Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *Pediatrics* 2004;**111**:722–29.
- 47 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. A Survey of the Use of Off-Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Children's Hospital. *Pediatrics* 2004;**108**:1089–93.
- 48 Jong G, Van Der Linden P, Bakker E, Van Der Lely N, Eland I, Stricker B, *et al.* Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;**58**:293–97.
- 49 Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M, *et al.* Off-label use of drugs in Italy: A prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2002;**91**:339–47.
- 50 Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;**164**:552–58.
- 51 Sauberan JB, Dean LM, Fiedelak J, Abraham JA. Origins of and solutions for neonatal medication-dispensing errors. *Am J Heal Pharm* 2010;**67**:49–57.
- 52 Salvatore Italia, Helmut Brand, Joachim Heinrich, Dietrich Berdel A von B and SBW. Utilization of self-medication and prescription drugs among 15-year- old children from the German GINIplus birth cohort. *Clin Neuropsychiatry* 2009;**6**:188–91.
- 53 Lang HC, Lee HC, Lee SS, Lin HY, Chiu YM. The impact of introducing biologics to patients with rheumatoid arthritis in Taiwan: a population-based trend study. *Int J Rheum Dis* 2016;**19**:1112–18.
- 54 Jasso-gutiérrez L, Castellanos-solis EC, Santos-preciado JI. Costo de los medicamentos por grupo terapéutico y tipo en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. *medigraphic artemisa* 2007;**64**:349–61.
- 55 Lapkin S, Levett-Jones T, Chenoweth L, Johnson M. The effectiveness of interventions designed to reduce medication administration errors: a synthesis of findings from systematic reviews. *J Nurs Manag* 2016;**24**:845–58.

- 56 Jones SW. Reducing medication administration errors in nursing practice. *Nurs Stand* 2009;**23**:40–46.
- 57 Rapid T, Service R, Agency C, Cadth W. Electronically Generated Medication Administration and Electronic Medication Administration Records for the Prevention of Medication Transcription Errors: Review of Clinical Effectiveness and Safety. *Electron Gener Medicat Adm Electron Medicat Adm Rec Prev Medicat Transcr Errors Rev Clin Eff Saf* 2016.
- 58 Martin Conde MT, Monte Boquet E, Morillo Verdugo R. [Quality healthcare and pharmaceutical care practice indicators to HIV+ patient]. *Farm Hosp* 2013;**37**:276–85.
- 59 Tiernan S, Chambers R, Richardson K, Schembri K, Galea J, Williams I. Reducing risk in general practice. *Aust Fam Physician* 2015;**44**:323–26.
- 60 Joanna Briggs Institute. Strategies to reduce medication errors with reference to older adults. *Aust Nurs J* 2006;**14**:26–29.
- 61 Raban MZ, Westbrook JI. Are interventions to reduce interruptions and errors during medication administration effective?: A systematic review. *BMJ Qual Saf* 2014;**23**:414–21.
- 62 Bailey AM, Baker SN, Weant KA. Strategies for reducing medication errors in the emergency department. *Open Access Emerg Med* 2014;:45–55.
- 63 Kellett P, Gottwald M. Double-checking high-risk medications in acute settings: A safer process. *Nurs Manage* 2015;**21**:16–22.
- 64 F. A, B.P. A, G.A. K. Medication safety strategies in hospitals - A systematic review. *Int J Risk Saf Med* 2014;**26**:117–31.
- 65 Instituto de investigacion, biomedica de salamanca, ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad instituto para el uso seguro de los medicamentos. Cuestionario de autoevaluación del Sistema de Utilización de los medicamentos en los Hospitales. Versión española II (2018). España; 2018 Available at <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011300>.
- 66 Consejo CDEL, General DES. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Ciudad de Mexico; 2017 Available at http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf.
- 67 IBM WH. Micromedex | Drug Information Application History & Evolution | IBM. Available at <https://www.ibm.com/watson-health/learn/micromedex> (accessed on 16 June 2019).
- 68 Wolters Kluwer Clinical Drug Information. Online Drug References | Clinical Drug Information. Available at <https://www.wolterskluwercdi.com/drug-reference/online/> (accessed on 16 June 2019).
- 69 Tatatamo CK, Jjnp P, Phsnnd H, Kraus DH, Fapha P: Manual de prescripción pediátrica, 18th edn. Unites States:Pediatria; 2014.

- 70 Institute of Medicine. Preventing Medication Errors. Washington, DC: The National Academies Press; 2007.
- 71 European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. 2015 Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196979.pdf.
- 72 Otero MJ, Codina C, Tamés A, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación Resultados de la Beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp* 2003;**27**:137–49.
- 73 Universidad de Granada. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) Third Consensus of Granada on Drug Related Problems (DRP) and Negative Outcomes associated with Medication (NOM). 2007;**48**:5–17.
- 74 Valdespino Gómez JL GGM. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Colomb Bioética* 2011;**6**:124–44.
- 75 Salud S de. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Mexico: Diario Oficial de la Federación; 2017.
- 76 Comisión de autorización sanitaria. Listado de medicamentos biotecnológicos biocomparables Versión 05. 2018.
- 77 Comisión de autorización sanitaria. Listado de medicamentos biotecnológicos de referencia Versión 07. 2018.
- 78 Secretaría de Salud, Comisión federal contra riesgos sanitarios comisión permanente de la farmacopea de los estados unidos mexicanos. FEUM-Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud, sexta edición, Sexta. Ciudad de México ; 2019 Available at <https://www.farmacopea.org.mx/publicaciones-detalle.php?m=3&pid=4> (accessed on 16 June 2019).
- 79 Jesús M.^A Aranaz Andrés. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. España; 2006.
- 80 Lisby M, Nielsen LP, Mainz JAN. Errors in the medication process: frequency, type, and potential. *Int J Qual Heal Care* 2017;**17**:15–22.
- 81 Sanclemente G. Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2011;**19**:321–29.
- 82 Bond CA, Pharm D, Raehl CL, Franke T, Ph D. Medication Errors in United States Hospitals. *pharmacotherapy* 2001;**21**:1023–36.

- 83 Campino A, Santesteban E, Garcia M, Rueda M, Valls-I-Soler A. Errores en la preparación de fármacos intravenosos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Una potencial fuente de eventos adversos. *An Pediatr* 2013;**79**:21–25.
- 84 Barker KN, Flynn EA, Pepper GA. Observation method of detecting medication errors. *Am J Heal Pharm* 2002;**59**:2314–16.
- 85 Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, *et al.* DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;**46**:D1074–82.
- 86 Rapid T, Service R, Agency C, Cadth W. Electronically Generated Medication Administration and Electronic Medication Administration Records for the Prevention of Medication Transcription Errors: Review of Clinical Effectiveness and Safety. 2016 Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211664>.
- 87 Tatatamo CK, Jjnp P, Phsnnd H, Kraus DH, Fapha P: Manuales De Referencia Farmacológica De Lexi-Comp Manual De •1 Prescripción ^ Pediátrica Incluye dosificación neonatal, formas de administración y preparados magistrales. .

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: David Camacho Manzanares

Título de la tesis: “Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría”

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

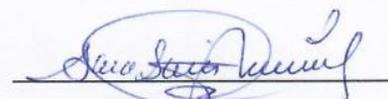
Miembro del jurado: Dra. Natividad Sara Concepción Garcia Jimenez

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Firma del miembro del jurado

22 - OCT - 2019.

Fecha

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: David Camacho Manzanares

Título de la tesis: "Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. German Bernal Fernández

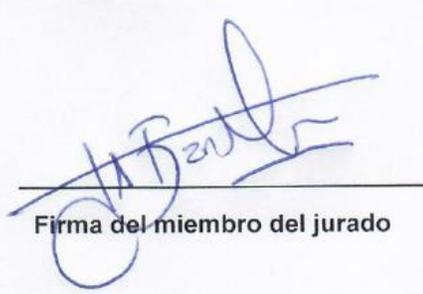
La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):


Firma del miembro del jurado

14/ octubre /2019
Fecha



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: David Camacho Manzanares

Título de la tesis: "Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría"

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Cairo David Toledano Jaimes

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Firma del miembro del jurado

13 Nov 2019

Fecha



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: David Camacho Manzanares

Título de la tesis: "Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. José Gustavo López y López

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Firma del miembro del jurado

08/10/2019

Fecha: 08/10/ 2019



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: David Camacho Manzanares

Título de la tesis: "Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Miguel Ángel Sanchez Aleman

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Firma del miembro del jurado

15 - NOV - 2019

Fecha



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: David Camacho Manzanares

Título de la tesis: "Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría"

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Claudia Hallal Calleros

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Firma del miembro del jurado

15-Nov-2019

Fecha



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: David Camacho Manzanares

Título de la tesis: "Seguridad en la utilización de medicamentos biotecnológicos en población pediátrica de las especialidades médicas: oncología, hematología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra Diana Lizbeth Gómez Galicia

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Diana Lizbeth Gómez Galicia

Firma del miembro del jurado

02-03-2020

Fecha

