



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TÍTULO DEL TEMA ESCRITO

***REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR QUIMIOTERAPIA
EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL***

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

PRESENTA

Nayeli Velázquez Ángeles



MÉXICO, D.F.

AÑO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



JURADO ASIGNADO:

- PRESIDENTE:** Liliana Aguilar Contreras
- VOCAL:** Ernestina Hernández García
- SECRETARIO:** Raúl Lugo Villegas
- 1er. SUPLENTE:** Kenneth Rubio Carrasco
- 2° SUPLENTE:** Alejandra Rosete Reyes

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, TORRE DE INVESTIGACIÓN “DR JOAQUÍN CRAVIOTO”,
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA, 3^{ER} PISO.

ASESOR DEL TEMA:

Ernestina Hernández García

SUSTENTANTE (S):

Nayeli Velázquez Angeles



Dedicatoria

Rosita Pacheco

Por estar siempre conmigo



Agradecimientos

Primero que nada agradezco enormemente a mi FAMILIA a mi padre, madre y hermana por su apoyo incondicional y paciencia por todos estos años, con la espera de cumplir uno de mis objetivos en esta vida.

A Mercedes Angeles por darme su amor, cariño y todos sus consejos.

A la M. en C. Ernestina Hernández por darme la oportunidad y confianza de mantener y seguir con este proyecto.

A Monserrat Rodríguez que con su gran apoyo y ayuda esta tesis nunca se habría terminado.

Adrian Vázquez mi amigo incondicional que ha estado conmigo en las malas y en las buenas, un apoyo constante.

Tania Gutiérrez mi amiga con la que he compartido tantas locuras y ocurrencias, una amistad inolvidable.

Susana García mi amiga que con su fortaleza, me mantiene a seguir adelante.

Lorena Hernández mi amiga que durante todos estos años sigue creciendo nuestra amistad.

Miriam Lira y Verónica Portillo por mantener una alegría constante en mi vida.

A mis amigos que me han acompañado por este camino a Eduardo Roa, José Valdez, Juan Valdez, Anita Membrillo, Mariana Domínguez y todos aquellos que se me hayan olvidado.

A la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia por permitir presentar este trabajo en el V Congreso Nacional de Farmacovigilancia en Boca de Río, Veracruz 2011.

A SAFE por darme la oportunidad de seguir en el campo de la farmacovigilancia.



ÍNDICE



Objetivos	7
Introducción	9
Marco Teórico	11
<i>1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)</i>	
1.1 Epidemiología de la LLA.....	12
1.2 Definición de la LLA.....	12
1.3 Sintomatología de la LLA.....	13
1.4 Clasificación de la LLA.....	13
1.5 Tratamiento Farmacológico de la LLA.....	15
<i>2 Farmacovigilancia (FV)</i>	
2.1 Farmacoepidemiología.....	16
2.2 Definición de FV.....	16
2.3 Antecedentes históricos de la FV.....	17
2.4 FV Internacional.....	18
2.5 México y la FV.....	18
2.6 Conceptos básicos de la FV.....	20
2.7 FV en pediatría.....	20
Material y métodos	22
Resultados y Análisis	26
Conclusiones	45
Anexos	47
Glosario	59
Referencias	61



OBJETIVOS



Objetivo General

Determinar las reacciones adversas a medicamentos por quimioterapia en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en un Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de México, en el periodo de estudio del 2005 a 2007, mediante un análisis retrospectivo de los expedientes clínicos con el fin de mostrar la importancia de la farmacovigilancia.

Objetivos Particulares

1. Describir las características demográficas de los pacientes con LLA que recibieron atención en un Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de México en el periodo de estudio del 2005 a 2007 para establecer la incidencia de la LLA en el Hospital.
2. Identificar las sospechas de reacciones adversas que se registraron en los expedientes de pacientes pediátricos de un Hospital de Tercer Nivel de atención, mediante un formato específico para la LLA con el fin de poder evaluar y analizar las RAM.
3. Evaluar las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos mediante la aplicación del algoritmo de Naranjo para así establecer la relación causal con el medicamento.
4. Clasificar las RAM de acuerdo a su severidad, fase de tratamiento donde se presentaron las mismas, órganos y sistemas afectados y fármacos involucrados con el fin de obtener la frecuencia que se tienen con la población en estudio.
5. Identificar las RAM de importancia clínica para así después tener las bases de posteriores estudios con la población que se analiza.



INTRODUCCIÓN



Comparando con los últimos 30 años el 75% de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) ha incrementado su supervivencia es decir, se encuentra libre de enfermedad gracias a los tratamientos actuales, pero a pesar de estos resultados, el 25% de los pacientes con LLA fracasan al tratamiento a causa de recaídas, abandono de terapia, reacciones adversas o la muerte.^{1,5,17}

En el Centro Internacional de Farmacovigilancia de Uppsala, Suecia, desde el año 1997 México ocupa el lugar 40 entre los 82 países que empezaron a reportar Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). En referencia a la base de datos de Uppsala, hasta diciembre del año 2006 de los tres millones de reportes que se tienen registrados, solo el 12.69% (n= 139 994) del total de las RAM corresponden a la edad pediátrica.^{8, 10} Indicando que aún faltan notificaciones las cuales puedan generar señales en relación a la seguridad de los medicamentos utilizados en la población infantil.

Uno de los fines de la Farmacovigilancia (FV) es supervisar la seguridad del uso de los medicamentos, de las moléculas nuevas o fármacos innovadores con indicación pediátrica, pero durante los estudios de fase I, II y III solo se genera información limitada o ninguna sobre regímenes de dosis seguros y efectivos o se cuenta con poca evidencia sobre el riesgo/beneficio a corto y largo plazo; las advertencias sobre las RAM y/o eventos adversos posibles son insuficientes o inexistentes, debiéndose a que los infantes tienen constantemente cambios del desarrollo en su fisiología u otros factores de riesgo ya sean indirectos o iatrogénicos, influyendo en la eficacia, toxicidad y biodisponibilidad del fármaco, además la ausencia de formulaciones pediátricas con concentraciones adecuadas obliga a recurrir a administrar el medicamento de forma inadecuada; todo esto en conjunto eleva el riesgo a desarrollar una RAM o un evento adverso en la población infantil.^{1,2,24}

Al realizar estudios de FV en enfermedades específicas como la LLA, se recopila información para comprar evidencias de daño contra efectividad por grupo de edad, reuniendo como mínimo la información más apropiada para valorar la seguridad y analizar el riesgo-beneficio, disminuir y/o prevenir los efectos adversos que se presentan en el padecimiento en función de las características de la población en estudio; esto es con la finalidad de realizar tratamientos individuales, los cuales aplicarán para un uso racional de los medicamentos, mejorando la atención de salud en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA con ayuda a la notificación y evaluación de las sospechas de RAM.²⁵



MARCO TEÓRICO



1. Leucemia Linfoblástica Aguda

1.1 Epidemiología de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes¹. En México, la tasa de mortalidad por leucemias para el año 2008 fue de 1.85 por cien mil habitantes, con un registro de 772 defunciones (44%), es más común en la infancia temprana y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años de edad.^{1, 2,3}

De las cuales la *Leucemia Linfoblástica Aguda* (LLA) es el primer padecimiento de egreso en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) con una tasa de 19.6 por cada 100 pacientes atendidos, con un registro de 1409 casos en el año 2009 y es considerada la segunda causa de mortalidad por neoplasias en el Hospital.⁴

1.2 Definición de la Leucemia Linfoblástica Aguda

La LLA infantil es una enfermedad caracterizada por una proliferación desordenada de células inmaduras a consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide,^{5,6} es una enfermedad multifactorial es decir, es debida a diversos factores de riesgo como genéticos, asociada con algunas traslocaciones cromosómicas; por ejemplo, aproximadamente el 4% de las LLA presentan el cromosoma Philadelphia t(9;22) o dos tercios de los casos corresponden a niños que tienen síndrome de Down, síndrome de Bloom o síndrome de Fanconi.^{1,5}

Entre los factores ambientales predisponentes o inductores de esta enfermedad está la exposición prenatal a los rayos X, radiación, productos químicos como el benceno que facilitan el desarrollo de leucemia.^{1, 6}



1.3 Sintomatología de la LLA

Las manifestaciones clínicas o síntomas iniciales de la LLA dependen del grado de insuficiencia de la médula ósea debido a la proliferación de blastos o infiltración de los linfoblastos, que se puede extender hacia la sangre, ganglios linfáticos, bazo, hígado, testículos y/o sistema nervioso central (SNC).

Presentándose anemia, trombopenia, neutropenia, anorexia, fatiga, dolor óseo y artralgias por tanto el diagnóstico de una LLA se realiza mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de médula ósea.^{1, 5,6}

1.4 Clasificación de la LLA

La clasificación de la LLA depende de la caracterización de las células malignas en la médula ósea en su morfología, fenotipo, las características de sus marcadores de membrana y sus rasgos moleculares y citogenéticos. Este reconocimiento resulta esencial para clasificarlas, lo que condiciona el pronóstico y la elección del tratamiento más adecuado para el paciente.

Los criterios Franco-Américo-Británica (FAB) clasifican a la LLA como L1, L2, L3, basándose en el estadio madurativo y morfológico de la célula leucémica.^{1, 2, 5}

Tabla 1 Clasificación morfológica de la LLA por los criterios FAB

Clasificación morfológica LLA			
Características	L1	L2	L3
Tamaño	Pequeño	Grande	Grande
Núcleo	Regular	Irregular	Regular
Nucleolo	Poco visible	Poco o mas prominentes	Poco o mas prominentes
Basofilia	Débil	Débil	Marcada
Vacuolas	Variable	Variable	Prominente

La clasificación por inmunofenotipo se basa en identificar la línea de linfocitos afectada; es decir, los linfocitos B o linfocitos T, esto se basa en los marcadores de superficie celular. Figura 1. Los niños con leucemia aguda de células pre B o pre B tempranas reaccionan mejor que los que tienen leucemia de células T o de células B maduras. Casi el 90% de los casos son del subtipo de células B o precursores de células B.^{1, 5, 6}

Clasificación de la LLA por su inmunofenotipo

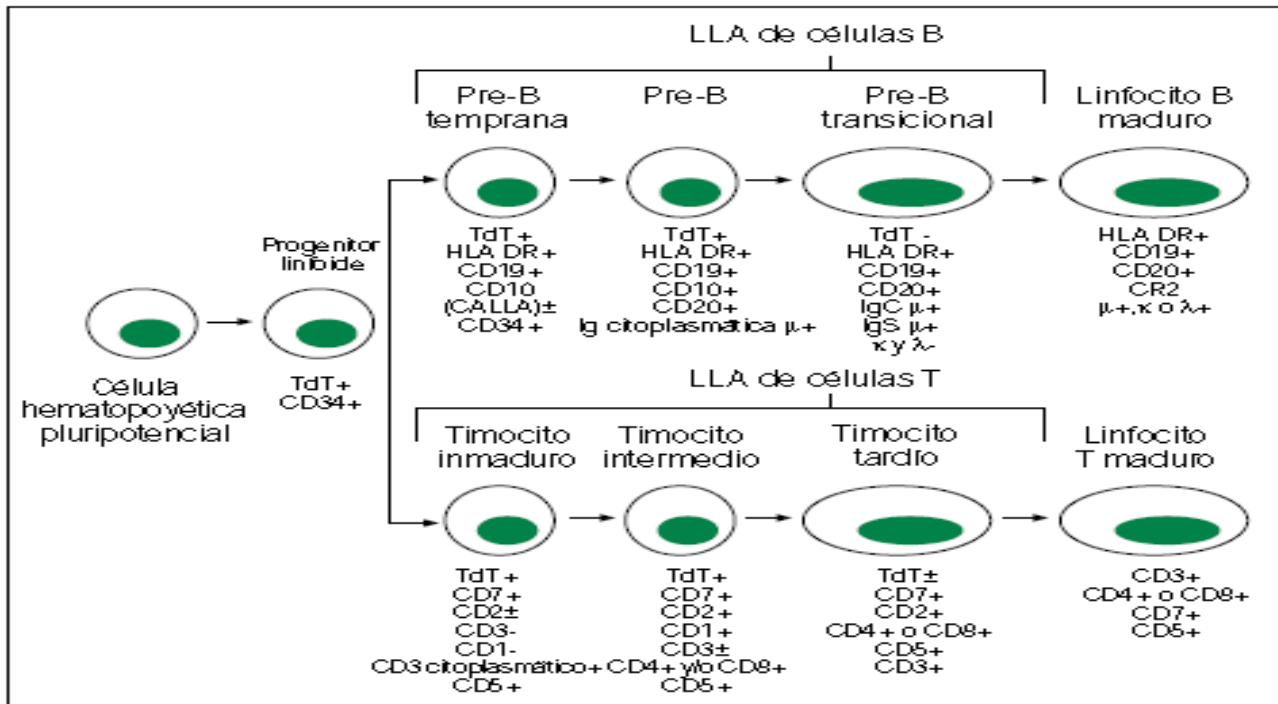


Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular y así clasificar a la LLA por su inmunofenotipo.

Por último, la clasificación citogenética permite la identificación de anomalías cromosómicas en las células, alrededor del 25% de los pacientes posee un exceso de cromosomas en sus células esto se le denomina hiperdiploidia (una cantidad superior a los 46 cromosomas normales) está asociada a un pronóstico favorable, mientras una cantidad inferior a la normal de cromosomas es decir hipodiploidia, sugiere un pronóstico desfavorable.^{1, 6}



También se determina la existencia de alguna translocación entre los cromosomas 12 y 21 los cuales tienen mayores probabilidades de curarse. Los niños con una translocación entre los cromosomas 9 y 22 o entre el 1 y el 19, tienen una tasa de sobrevivencia baja.^{1, 5}

La LLA se debe clasificar en grupos de riesgo con implicaciones pronósticas y de tratamiento en relación a la edad, número de leucocitos al diagnóstico, genotipo de las células leucémicas, el grado de afección del sistema nervioso central y de los ganglios linfáticos y la respuesta inicial al tratamiento, teniéndose los siguientes grupos:

- * Grupo de alto riesgo (niños menores de un año y los niños mayores de diez años y/o con conteo alto de glóbulos blancos generalmente 50 000 células por mm³).
- * Grupo de riesgo estándar o de bajo riesgo (niños de 1 a 9 años)
- * Grupo de alto riesgo (pacientes con translocación por ejemplo cromosoma Filadelfia t(9;22) .

1.5 Tratamiento farmacológico de la LLA

El tratamiento comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento, además de una profilaxis del Sistema Nervioso Central (SNC) con la administración intratecal de medicamentos o irradiación craneal. Pacientes de LLA con t(9;22) y que no alcanzan remisión completa tras el tratamiento de inducción o presentan recaídas en el SNC se les realiza un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

En los varones se produce una recaída testicular del 1-2% de ellos con LLA, en especial después de terminar el tratamiento.^{1, 5, 7}

El objetivo inicial del tratamiento es inducir una remisión completa es decir, tener la recuperación de la hematopoyesis con menos del 5% de blastos sin presentar leucemia en la exploración física del examen de sangre periférica, médula ósea o una afectación al SNC.^{1, 5}

Los mecanismos de acción en la mayoría de los fármacos utilizados para la LLA son no selectivos y actúan sobre blancos que son constituidos por macromoléculas. Además de la intensidad del tratamiento que conlleva toxicidad aguda y a largo plazo. Así se tiene que el 25% de los pacientes con LLA fracasan al tratamiento y una de las causas es la presencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).⁵



A nivel mundial se tiene que el 12.7% de RAM notificadas corresponden al área pediátrica, indicando que faltan estudios de farmacovigilancia que describan las RAM en especial en este tipo de pacientes ya que son más susceptibles por sus condiciones fisiológicas.

2. Farmacovigilancia

2.1 Farmacoepidemiología

La epidemiología se encarga de estudiar la distribución y los factores determinantes de las enfermedades en las poblaciones, con estudios descriptivos los cuales generan hipótesis, aunque no se puedan probar, pero permiten calcular índices (por ejemplo la incidencia y prevalencia) puesto que describen la enfermedad y la exposición a ésta. También se encuentran los estudios analíticos que permiten la comprobación de hipótesis porque emplean grupos control y pueden ser de carácter observacional (estudios caso-control y de cohorte) o experimental (estudios clínicos aleatorizados).⁹

La farmacoepidemiología al estudiar el uso y los efectos de los fármacos en las poblaciones permite determinar los efectos benéficos y adversos de los medicamentos y conocer así su impacto sobre una población determinada. Dada la extensión de su estudio, la farmacoepidemiología se ha dividido en tres ramas: estudios de utilización de medicamentos, farmacovigilancia y farmacoeconomía.

2.2 Definición de la Farmacovigilancia

El Centro Colaborador para el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacovigilancia (FV) como la disciplina que se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados; el objetivo final es lograr el uso racional y seguro de los medicamentos así como a través de la educación y la información a los pacientes.^{9, 10, 11}



La farmacovigilancia incluye técnicas de identificación y evaluación de las reacciones adversas a medicamentos, así como su prevención. Es una disciplina de carácter observacional y análisis epidemiológico que determina los factores de riesgo y la incidencia de estas reacciones tras un seguimiento. Abarca la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a medicamentos. También posee la ventaja de detectar efectos benéficos de un medicamento que no han sido observados o reportados previamente.

2.3 Antecedentes históricos de Farmacovigilancia

Los registros más antiguos que se tienen acerca de la seguridad de los medicamentos abarcan desde Hipócrates (460-377 a.c.) médico griego, el cual describe cuadros indeseables causados por fármacos, también atribuye que ciertos remedios poseen efectos nocivos e inesperados, rechaza la concepción del *pharmakon* como veneno si no como una sustancia extraña al cuerpo capaz de producir efectos tanto favorables como desfavorables.

Paracelso en 1564 publicó, el empleo de venenos en sus prescripciones justificando que “Todas las cosas son veneno y no hay nada que no lo sea. Solamente la dosis determina que una cosa sea o no veneno: *dosis sola facit venenum*”.

A finales del siglo XV el uso de antimonio fue prohibido por la Facultad de Medicina de París generando así el uso racional de medicamentos.

Después de la segunda guerra mundial, la denominada explosión farmacológica permitió la introducción de fármacos. Igualmente, se desarrollaron medicamentos para tratar síntomas de enfermedades comunes como es el caso de analgésicos y antihistamínicos sin embargo, la disponibilidad de estos fármacos llevó al uso irracional sin regulación alguna, lo que condujo a sucesos desafortunados.

El mayor acontecimiento del uso irracional fue a principios de la década de los sesenta, presentándose la mayor tragedia causada por la talidomida. Medicamento sintetizado en Alemania Oriental en 1954 para sustituir a los barbitúricos por su efecto sedante, se puso a la venta en 1956 en Alemania y en 1957 en toda Europa.



Al ganar popularidad y por su acción antiemética se empleó para evitar náuseas y vómitos en mujeres embarazadas; poco a poco comenzaron a presentarse casos de malformación congénita, siendo la focomelia la característica más notable de la exposición intrauterina a la talidomida una deficiencia en la que se presenta reducción del tamaño de los huesos largos del esqueleto y se pierden elementos proximales, de modo que en casos extremos los dedos o las manos están directamente unidos a los hombros simulando las aletas de una foca. Asimismo, se demostró que la talidomida ocasionaba en los fetos malformaciones de orejas, nariz y ojos, defectos cardíacos congénitos, del tracto digestivo y urinario entre otros. Entre 1958 y 1963 se reportaron de 8000 a 10 000 afectados en todo el mundo. El Australiano William Griffith McBride notó un incremento de 20% en la incidencia de la enfermedad y en 1961 sospechó de la talidomida como el agente teratogénico, causando el retiro del medicamento del mercado; posteriormente, se demostró que la administración de una dosis del medicamento, entre los 35 y 50 días de embarazo tenía un gran potencial teratogénico.⁹

2.4 Farmacovigilancia Internacional.

El Centro Colaborador de la OMS “the Uppsala Monitoring Center” fue establecido en 1978 por un acuerdo entre la OMS y Suecia, es un Consejo Administrativo Internacional autofinanciado con el objetivo de intercambiar información sobre el reporte de reacciones adversas por parte de los diferentes países con la ayuda del VigiFlow, una herramienta que se utiliza para la gestión de reportes de RAM, con el fin de recolectar y analizar reportes a nivel mundial y para identificar reacciones adversas desconocidas de los medicamentos, comunicar problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, apoyar activamente y dar formación a los países que empiezan con el campo de la FV.¹²

2.5 México y la Farmacovigilancia

México en 1998 se integró al Programa Internacional de Farmacovigilancia coordinado por la OMS y el Centro Colaborador en Uppsala, Suecia.¹⁰



La FV en México empezó a consolidarse y formalizarse en el marco jurídico mexicano con su inclusión en la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud dentro del programa de Reformas del Sector Salud 1995-2000.

En el artículo 58 fracción V bis de la Ley General de Salud, establece: que se le de informar a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos

También en el artículo 38 del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998, se establece que las RAM u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos.^{9, 13}

En noviembre de 2004 fue publicada en el Diario Oficial de la Federación por parte de la Secretaría de Salud y entró en vigor en enero del 2005 la “NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia”, estableciendo los mínimos requerimientos de las actividades que se deben realizar con respecto a la farmacovigilancia.

A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se conformó como un organismo dependiente de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); así el CNFV es el encargado de coordinar las actividades en el país del Programa Nacional de Farmacovigilancia y de colaborar con la OMS en el Programa Internacional de Farmacovigilancia. El CNFV está organizado en centros institucionales y estatales y estos reciben las notificaciones de sospechas de RAM de los profesionales de la salud creando un flujo de información con el CNFV.^{9, 13}



2. 6 Conceptos básicos de la Farmacovigilancia

Un evento adverso de la medicación (EAM) se ha definido por la internacional conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticalls for Human Use, como cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. De acuerdo con la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad temporal no intencionada y asociada con el uso de un medicamento, que pueda adjudicarse o no al efecto de dicho producto. Se refiere a un evento que coincide en tiempo y forma con el tratamiento farmacológico, pero sin una relación bien definida.⁹

Una RAM se define como la respuesta a un medicamento dañina e indeseada, que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica, una RAM tiene implícita la causalidad de la reacción al medicamento a diferencia de un EAM. A esta reacción adversa donde la causalidad no está definida completa y certeramente pero se tienen indicios, se le considera como una sospecha de RAM.^{9, 10, 11}

Las RAM se clasifican por la propuesta de Thompson y Rawlings, las cuales se categorizan de acuerdo con el mecanismo de acción en seis tipos:

Tabla 2. Clasificación de las RAM de acuerdo a su mecanismo de acción.

Clasificación de las RAM según Thompson y Rawlings	
Tipo de RAM	Definición y características
A	Aumentada; dosis-dependiente
B	Bizarra; dosis-independiente
C	Crónica; dosis y tiempo-dependiente
D	Retrasada; tiempo-dependiente
E	Fin del uso; por suspensión o abstinencia
F	Falla; por falla inesperada de la Farmacoterapia



2.7 Farmacovigilancia en pediatría

La Farmacovigilancia a nivel pediátrico es primordial pues los infantes son excluidos de los estudios clínicos de fármacos y medicamentos nuevos, además la acción de un fármaco es imprevisible debido a las diferentes maneras en que los pacientes lo asimilan estas discrepancias se observan en la absorción, distribución, metabolismo y excreción que dependen de la edad y género del paciente pediátrico, además de las enfermedades concomitantes ya que pueden contribuir a la manifestación de ciertas RAM.^{10, 14}

Al realizar estudios de Farmacovigilancia utilizando técnicas de epidemiología, se puede identificar nuevas RAM así como estudiar el perfil de seguridad del medicamento con el propósito de la toma de decisiones, también se puede llevar acabo el uso racional de los medicamentos y/o implementar acciones que impacten en la salud de los pacientes, evitando problemas en función de las características de la población, en especial los de alto riesgo como es el caso de los medicamentos citotóxicos utilizados en diversas neoplasias, tal como en la LLA.

Los estudios de Farmacovigilancia son necesarios para medicamentos de alto riesgo como los antineoplásicos y en especial en pacientes pediátricos, así como tener un seguimiento de las RAM que se presentan, dado que los pacientes con LLA tienen una condición más susceptible al estar inmunocomprometidos, tener una polifarmacia u otra patología concomitante.

Al tener evidencia de la RAM en la LLA se podrán prevenir o mejorar los protocolos de la quimioterapia en este tipo de patologías, mejorando la atención en salud, al igual para demostrar la importancia de reportar la RAM y las actividades de la Farmacovigilancia mediante investigaciones de farmacoepidemiología se logra identificar las causas del fracaso del tratamiento y adaptarlas o compararlas con lo publicado nacional e internacionalmente para así optimizar el uso racional de los medicamentos que permitan disminuir los eventos adversos del tratamiento farmacológico para la LLA en función de las características de la población infantil basadas en evidencia.



MATERIALES Y MÉTODOS



Diseño de estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo realizado durante el periodo que comprende de enero de 2005 hasta diciembre de 2007, llevado a cabo mediante la revisión de los expedientes clínicos y documentos fuentes de pacientes pediátricos diagnosticados con LLA, analizando las RAM, clasificadas por órganos y sistemas, determinando causalidad y severidad según lo establece la “NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia”.

Reglas operacionales

Recolección y análisis de la información

Se diseñaron y validaron un formato de recolección de datos ver anexo 5, específico para pacientes con LLA tomando como referencia el formato oficial de la COFEPRIS ver anexo 6; así como una base de datos en el programa Microsoft Office Excel® 2007 ver anexo 4, y el análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS.

Se revisaron los expedientes clínicos que corresponden a los pacientes ingresados al hospital de tercer nivel de atención y durante el periodo que comprende de enero de 2005 hasta diciembre de 2007, que además cuentan con la clasificación CIE-C910 que corresponden a la LLA.

Se registró la quimioterapia y las reacciones adversas que se presentaron durante o después de la administración del tratamiento, se tomaron en cuenta la Farmacoterapia concomitante cuando se administra junto con la quimioterapia y el tratamiento de soporte, es decir; los antieméticos, factores estimulantes y citoprotectores. La base de datos se diseñó con diferentes variables que se indican en el anexo 4.

Clasificación de la población

Se realizó de acuerdo al factor de riesgo al momento del diagnóstico, el cual es la base para el tratamiento adecuado y correcto que se les brinda a los pacientes.



- * *Riesgo estándar*: pacientes de 1 a 9 años, hiperdiploidia (DNA >1.16) o sin traslocaciones cromosómicas, inmunofenotipo pre B y leucocitos < 50 000/mm³.
- * *Alto riesgo*: pacientes menores de 1 año y mayores de 9 años, hipodiploidia (DNA <1.0) o cerca de aploidia (24-28 cromosomas), inmunofenotipo T y leucocitos de 50 000 -100 000/mm³.
- * *Muy alto riesgo*: pacientes menores de 1 año con alguna traslocación cromosómica, carga tumoral y/o infiltración a médula ósea, sistema nervioso central o testículos y leucocitos > 100 000/mm³.

Evaluación y análisis de la RAM

Se registraron aquellas reacciones adversas a medicamentos durante las fases de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento del tratamiento quimioterapéutico de la LLA, sin tomar en cuenta cuando se presentan recaídas, abandono del tratamiento, radiación o trasplante de médula ósea.

Para el análisis de las RAM se determinaron los medicamentos sospechosos por su clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC), posteriormente fueron clasificadas por: órganos y sistemas, la relación de asociación entre la administración del fármaco y la aparición de la RAM o causalidad, se determinó por la aplicación del algoritmo de Naranjo y la intensidad de la manifestación o severidad en leves, moderadas, graves y letales ver anexo 1 y 2.

Clasificación de RAM de acuerdo a la severidad

Los criterios de la severidad se conjuntaron con la codificación de la RAM establecida por la OMS y como lo indica el documento *The National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events*, v. 3.0, Publicado en junio 10, 2003 ver anexo 3.

Correlacionando los criterios anteriores y la clasificación de la “NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia” para clasificar la severidad como lo indica la siguiente tabla:



Tabla 3. Clasificación de la severidad de las RAM

Clasificación	
OMS	NOM-220-SSA1-2002
Grado 1 y 2	Leve
Grado 3	Moderado
Grado 4	Grave
Grado 5	Letal

Criterios de selección

▲ Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes de ambos géneros, menores de 18 años, que fueron hospitalizados y diagnosticados con LLA por un análisis morfológico, molecular y citogenética de aspirado de medula ósea que inician y terminan el tratamiento farmacológico en el hospital de tercer nivel de atención.

▲ Criterios de exclusión

Expedientes incompletos y mal clasificados, pacientes de consulta externa o que fueron transferidos a otro hospital.

Infantes que no son tratados farmacológicamente, pero que ingresan por un procedimiento relacionado con la LLA, que abandonan el tratamiento farmacológico o que fallecieron.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo con representaciones numéricas, gráficas y/o tubulares; utilizando la base de datos y el programa estadístico SPSS. Obteniendo las frecuencias, proporciones, porcentajes, incidencias de los datos demográficos de las RAM.



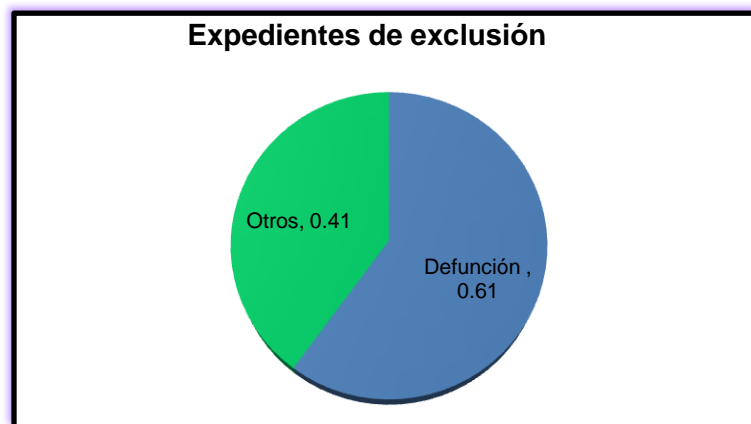
RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se analizaron 169 expedientes clínicos con la clasificación CIE-C910 que corresponde a pacientes con diagnóstico de LLA y se atendieron durante el periodo de enero del 2005 hasta diciembre del 2007; en los cuales el 46.75% (n =79) cumplieron con los criterios de inclusión, es decir pacientes menores de 18 años, diagnosticados con LLA que iniciaron y finalizaron su tratamiento farmacológico en el hospital de tercer nivel de atención ver en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios de aceptación para el estudio retrospectivo de RAM en LLA.

Criterios de selección		Porcentaje (%)
Exclusión	90	53.25
Inclusión	79	46.75
Total	169	100

En relación a los expedientes excluidos, estos representan el 53.25% (n =90), la mayoría fueron casos de defunción con una proporción de 0.61 (n =54); ver gráfica 1, lo que indica que se podrían hacer estudios en relación a la falla terapéutica ya que es considerada una reacción adversa.^{10, 15.}



Gráfica 1. Expediente no incluidos en el estudio retrospectivo de RAM en LLA.

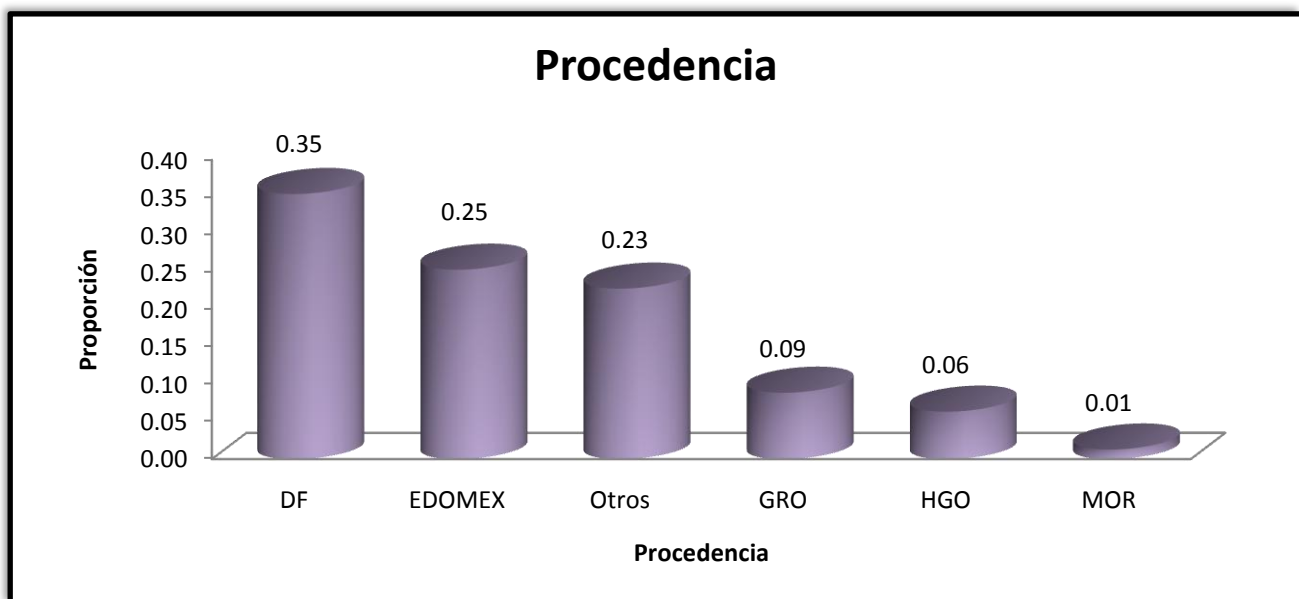
En relación a los datos demográficos de la población en estudio, el género masculino predominó con una proporción 0.56(n=44); ver tabla 5, lo que coincide con la literatura, que indica que los niños son más susceptibles de presentar LLA de 1.2 a 1.3 veces más que el género femenino.^{5, 7,}

16

Tabla 5. Prevalencia demográfica de género.

Género	Frecuencia	Proporción
Masculino	44	0.56
Femenino	35	0.44
Total	79	1.00

La procedencia de los pacientes principalmente es el Distrito Federal 0.35 (n =28) y del Estado de México 0.25 (n =0.25) ver gráfica 2.



Gráfica 2. Procedencia de los pacientes atendidos en el hospital de tercer nivel diagnosticados con LLA.

El nivel socioeconómico en 0.59 (n =47) de los casos corresponde al nivel 1N ver tabla 6. Es decir, quedan exentos de pago y entran al programa del seguro popular, el cual entró en vigor en enero del 2005.¹

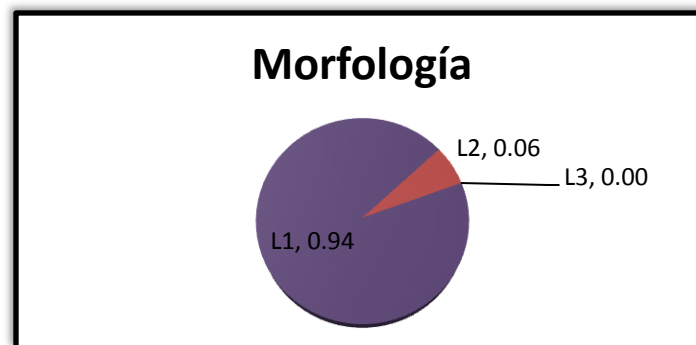
Tabla 6. Nivel socioeconómico de los pacientes diagnosticados con LLA.

Nivel socioeconómico	Frecuencia	Proporción
1N	47	0.59
2N	24	0.30
3N	7	0.09
Otro	1	0.01
Total	79	1.00

La LLA al momento del diagnóstico se debe clasificar para poder elegir el mejor tratamiento para los pacientes la primera es la morfología por la clasificación FAB; predominó la L1 0.94 (n =74) ver tabla 7 y gráfica 3 el cual constituye el tipo más común de células en niños según lo reportado.^{6, 16}

Tabla 7. Prevalencia de la clasificación morfológica de pacientes diagnosticados con LLA.

Morfología	Frecuencia	Proporción
L1	74	0.94
L2	5	0.06
L3	0	0.00
TOTAL	79	1.00

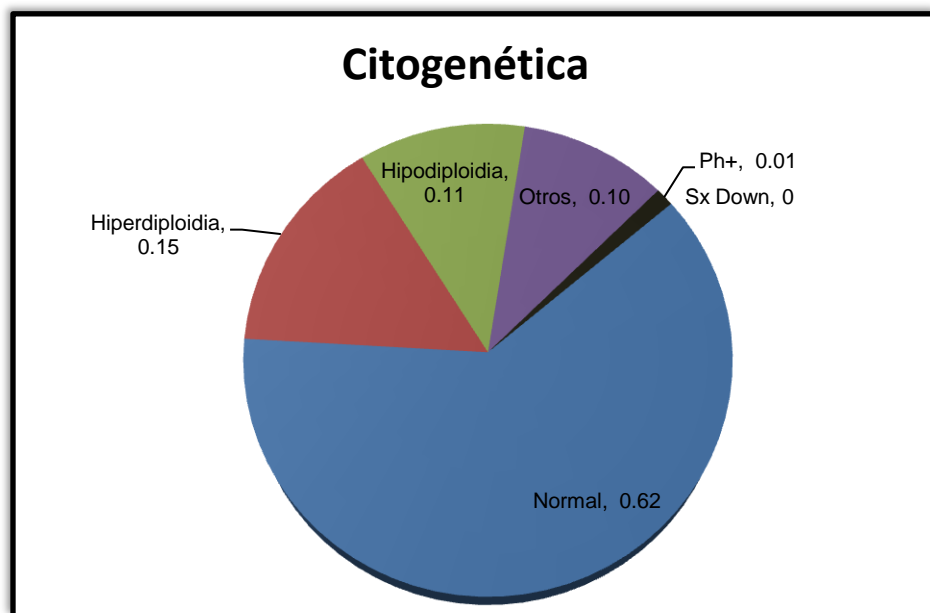


Gráfica 3 Prevalencia de la clasificación morfológica de pacientes diagnosticados con LLA.

En relación a la segunda clasificación que es la citogenética, la hiperdiploidia representa el 0.15 (n =12) y el 0.62 (n =49) no tuvieron anomalías genéticas ver tabla 8 y gráfica 4.

Tabla 8. Prevalencia de la clasificación citogenética en pacientes con LLA.

Citogenética		Proporción
Normal	49	0.62
Hiperdiploidia	12	0.15
Hipodiploidia	9	0.11
Otros	8	0.10
Ph ⁺	1	0.01
Sx Down	0	0.00
Total	79	1.00

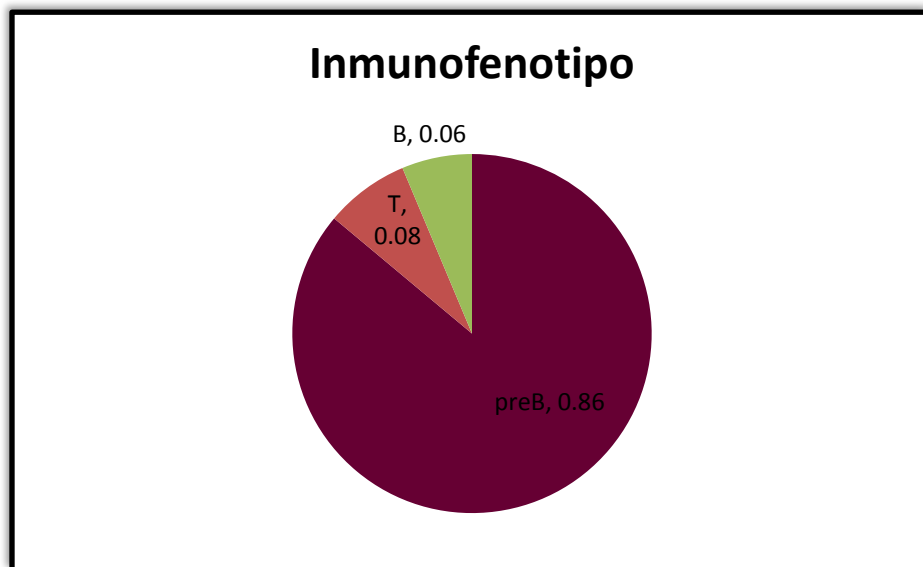


Gráfica 4. Prevalencia de la clasificación citogenética en pacientes con LLA.

En relación a la tercera clasificación el inmunofenotipo, el que predominó fue el de las células pre-B con una proporción del 0.86 (n =68) ver tabla 9 y gráfica 5.

Tabla 9. Prevalencia de la clasificación del inmunofenotipo de pacientes diagnosticados con LLA.

Inmunofenotipo	Frecuencia	Proporción
preB	68	0.86
B	5	0.06
t	6	0.08
total	79	1.00

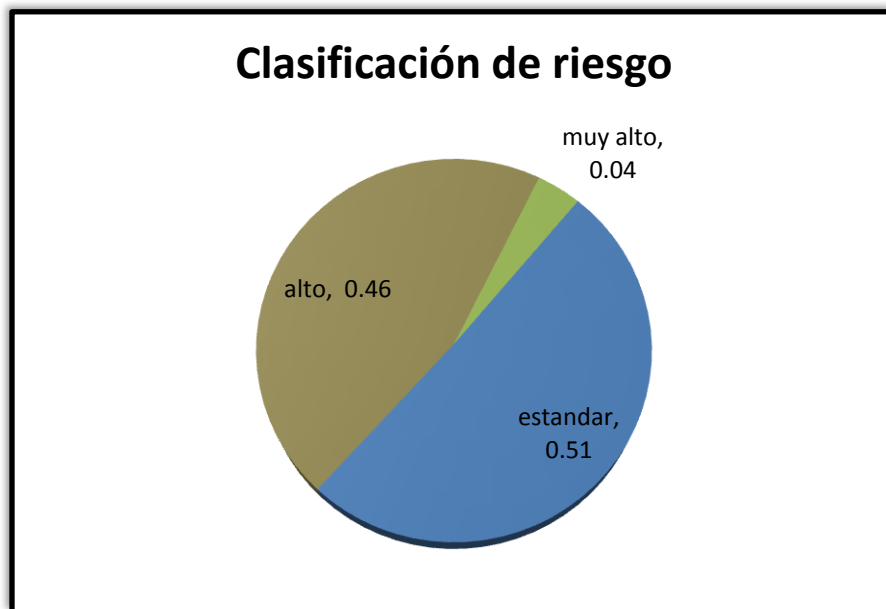


Gráfica 5. Prevalencia de la clasificación del inmunofenotipo de pacientes diagnosticados con LLA.

La clasificación de la LLA se distingue por el estadio madurativo de los blastos y tienen implicaciones pronósticas que determinan los factores de riesgo y así dar el tratamiento más adecuado y correcto en cada uno de los pacientes.^{1, 5, 17} El riesgo estándar tuvo una proporción de 0.51 (n =40) lo que nos indica que los pacientes se encuentran en un rango de 1 a 9 años de edad; ver tabla 10 y gráfica 6

Tabla 10. Prevalencia de la clasificación de riesgo con pacientes diagnosticados con LLA.

Clasificación de riesgo	Frecuencia	Proporción
Estándar	40	0.51
Alto	36	0.46
Muy Alto	3	0.04
Total	79	1.00



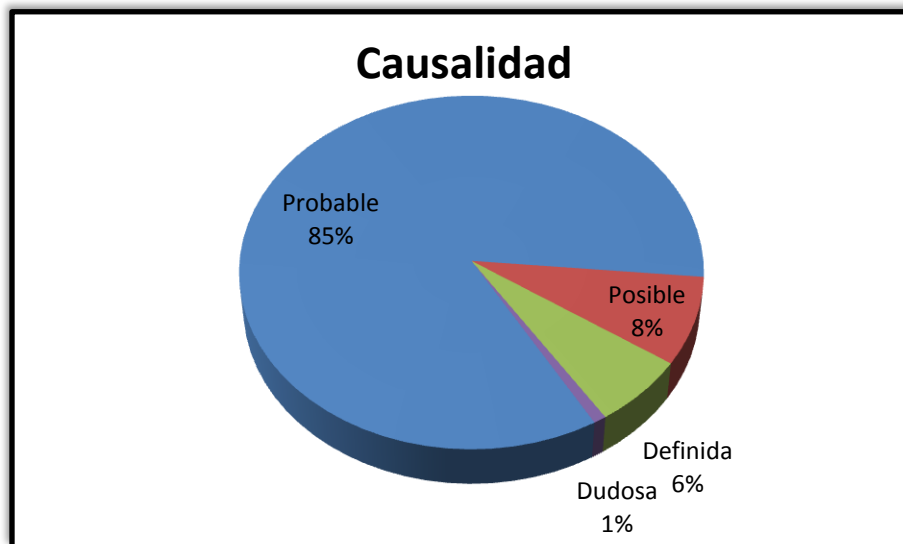
Gráfica 6. Prevalencia de la clasificación de riesgo con pacientes diagnosticados con LLA.

En relación a los 90 expedientes analizados, se encontraron 473 RAM. Como lo indica la “NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia”,¹¹ se evaluaron las RAM en relación a la causalidad analizadas por el algoritmo de Naranjo y se determinó que el 6.34% (n =30) corresponden a las definidas es decir, hubo una re administración del medicamento, en algunos casos se les siguió administrando el medicamento oncológico, dando una profilaxis y así disminuir la severidad.¹⁸

Predominaron las probables con un 84.78% (n=401); ver tabla 11 y gráfica 7.

Tabla 11. Asociación del medicamento con la aparición de la RAM.

Causalidad	Frecuencia	%
Probable	401	84.78
Definida	30	6.34
Posible	38	8.03
Dudosa	4	0.85
Total	473	100.00



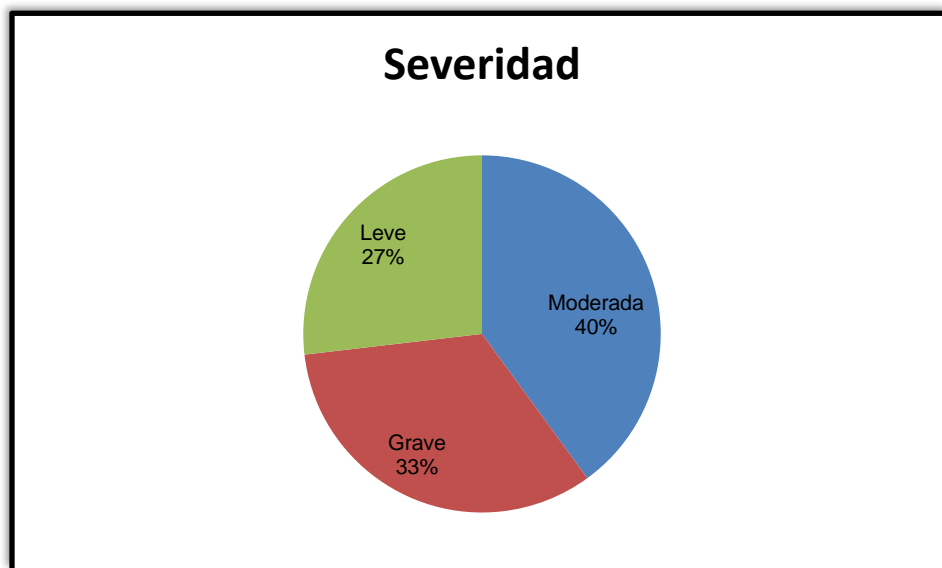
Gráfica 7. Asociación del medicamento con la aparición de la RAM.



En relación a la severidad de las RAM el 33.19% (n =157) fueron graves, pero predominarán las moderadas con un 39.96% (n =189); ver tabla 12 y gráfica 8.

Tabla 12. Severidad de la RAM con pacientes con LLA.

Severidad	Frecuencia	%
Grave	157	33.19
Moderada	189	39.96
Leve	127	26.85
Total	473	100



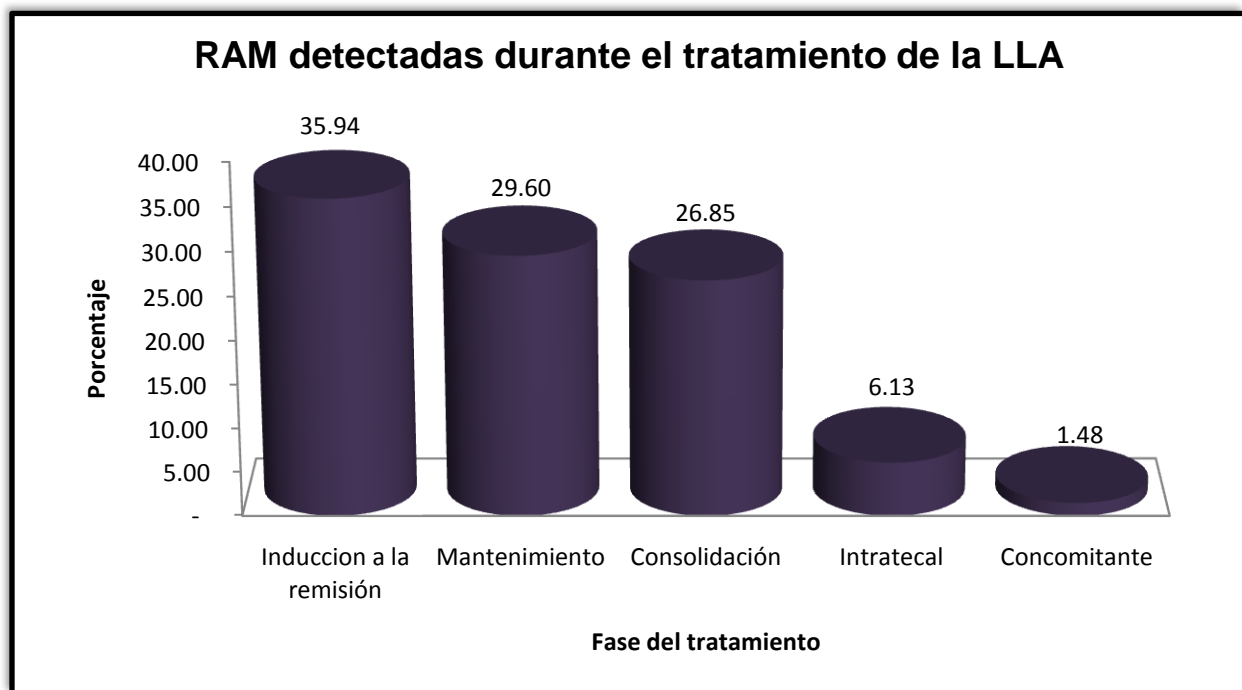
Gráfica 8. Severidad de la RAM con pacientes con LLA.

Las RAM se detectaron en las diversas fases de la quimioterapia en el tratamiento de la LLA, predominando en la fase de inducción a la remisión 35.94% (n =170) ver tabla 13 y gráfica 9.

Esto indica que en dicha fase hay que prestar más atención a los pacientes ya que se encuentran con la administración de tres a cinco fármacos citotóxicos que son principalmente vincristina, un corticosteroide, L-asparginasa, un antracíclico, más el tratamiento intratecal. En otro estudio retrospectivo las reacciones medicamentosas se presentaron en el 60% de los pacientes con la toma de uno o más fármacos durante la inducción.^{7, 15}

Tabla 13. Prevalencia de RAM detectadas en las diferentes etapas de quimioterapia para el tratamiento de la LLA.

Fase de quimioterapia	Frecuencia	Porcentaje
Inducción a la remisión	170	35.94
Consolidación	127	26.85
Mantenimiento	140	29.60
Intratecal	29	6.13
Concomitante	7	1.48
Total	473	100.00



Gráfica 9 Prevalencia de RAM detectadas en las diferentes etapas de quimioterapia para el tratamiento de la LLA.



Los sistemas involucrados principalmente fueron el hematológico 30.44%(n=144), gastrointestinal 28.12% (n =133) y neurológico 14.595 (n =69) ver tabla14 y gráfica 10.

En relación al sistema hematológico se presentó especialmente la neutropenia, un efecto secundario esperado de la quimioterapia; la severidad y la duración de la neutropenia dependen de la cuenta absoluta de neutrófilos.^{19, 20}

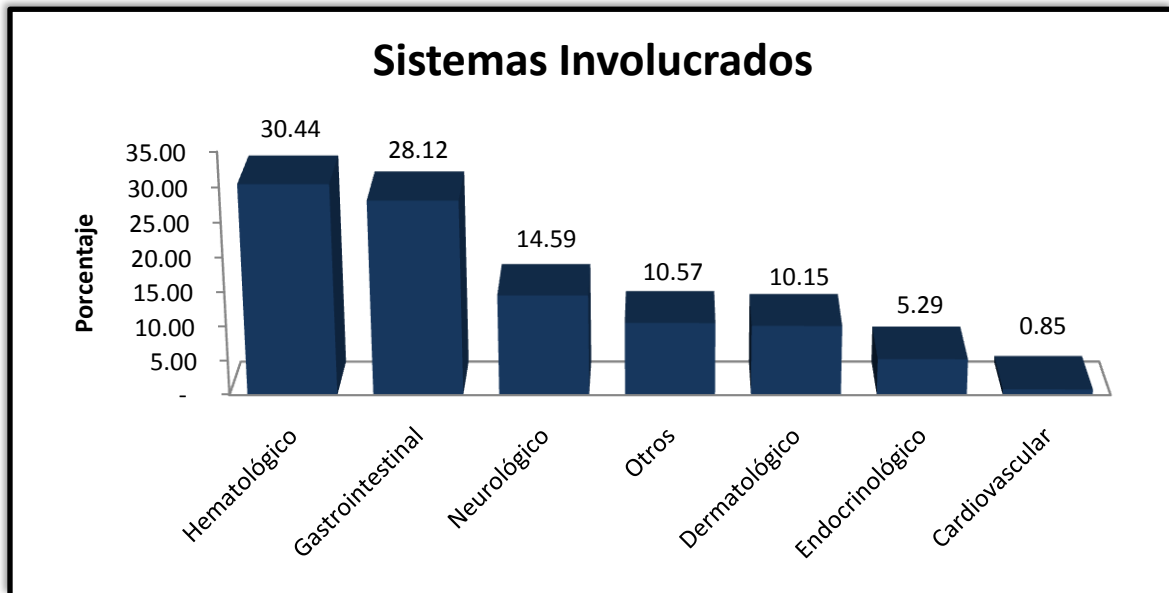
Del sistema gastrointestinal, se identificaron en la mayor parte de los casos la mucositis, una reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal presentando diferentes grados de severidad, desde un mínimo eritema, edema o sensación de quemazón hasta profundas y dolorosas úlceras que limitan las funciones orales básicas como la alimentación, deglución y la fonación.^{21, 22}

Respecto al sistema neurológico, las RAM se relacionan con las alteraciones en las fibras de conducción nerviosa lo que lleva a la pérdida de sensibilidad generalmente en las extremidades en forma de parestesias o disestesias. El daño no sólo depende del fármaco empleado sino también de la duración del tratamiento y de la dosis acumulada del fármaco.²³

Por último el sistema dermatológico se vio afectado el 10.15% (n =48) ver tabla14 y gráfica 10; una de las causas es por la extravasación durante la administración de la quimioterapia, ocasiona lesiones cutáneas y subcutáneas con efecto irritante (eritema, edema y calor) o un efecto vesicante. Acontece con una frecuencia de 0.1 a 6% y la severidad del daño tisular se relaciona con el tipo de quimioterapia y con la cantidad y concentración del medicamento.²¹

Tabla 14. Sistemas afectados por las RAM en pacientes diagnosticados con LLA.

Sistemas involucrados	Frecuencia	%
Hematológico	144	30.44
Gastrointestinal	133	28.12
Neurológico	69	14.59
Otros	50	10.57
Dermatológico	48	10.15
Endocrinológico	25	5.29
Cardiovascular	4	0.85
Total	473	100.00

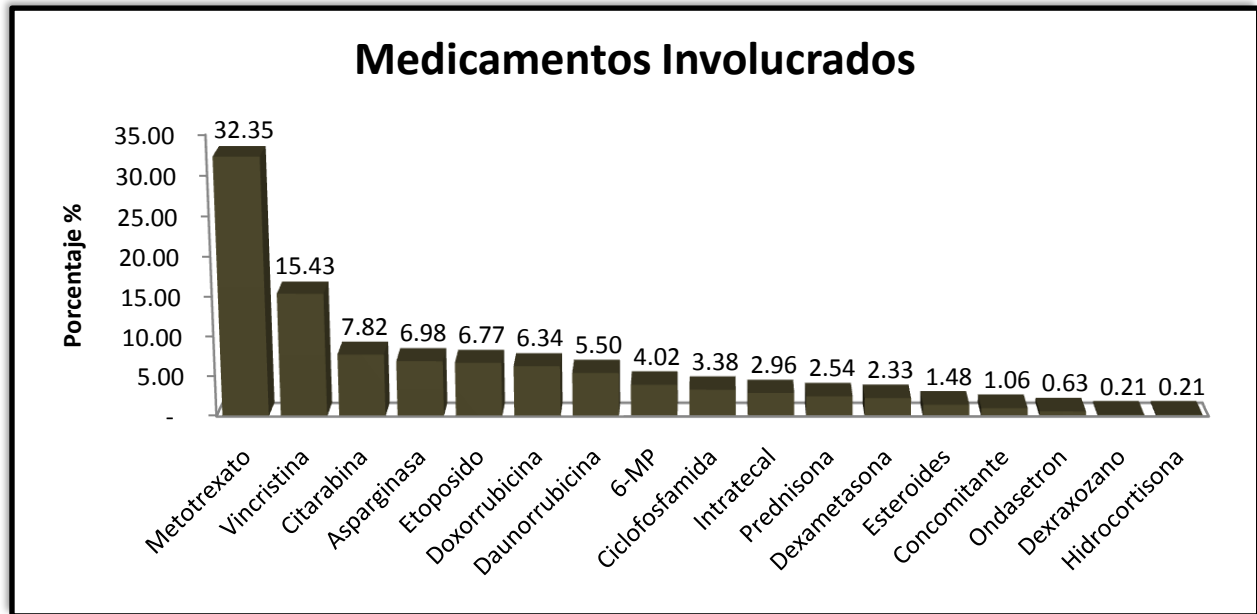


Gráfica 10. Sistemas afectados por la RAM en pacientes diagnosticados con LLA.

Los medicamentos involucrados en las 473 reacciones adversas reportadas en los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con LLA se muestran en la tabla 15 y la gráfica 11.

Tabla 15. Medicamentos involucrados en las reacciones adversas en pacientes diagnosticados con LLA.

Código ATC	Medicamento	Frecuencia	%
L01BA01	Metotrexato	153	32.35
L01CA02	Vincristina	73	15.43
L01BC01	Citarabina	37	7.82
L01XX02	L-asparginasa	33	6.98
L01CB01	Etoposido	32	6.77
L01DB01	Doxorrubicina	30	6.34
L01DB02	Daunorrubicina	26	5.50
L01BB02	6-MP	19	4.02
L01AA01	Ciclofosfamida	16	3.38
-----	Intratecal	14	2.96
A07EA03	Prednisona	12	2.54
H02AB02	Dexametasona	11	2.33
-----	Esteroides	7	1.48
-----	Concomitante	5	1.06
A04AA01	Ondasetrón	3	0.63
V03AF02	Dexrazoxano	1	0.21
H02AB09	Hidrocortisona	1	0.21
	Total	473	100.00



Gráfica 11. Medicamentos involucrados en las reacciones adversas en pacientes diagnosticados con LLA.

El metotrexato fue el principal fármaco que causó RAM con un 32.35% (n =153), es un antagonista del ácido fólico y en la literatura se reportan las siguientes RAM: discrasias sanguíneas graves y a veces mortales y con menor frecuencia hepatitis, cirrosis y fibrosis pulmonar, hiperpigmentación en la piel, en el pelo y en las uñas, además produce alopecia y mucositis.²⁴

La administración intratecal se refiere a la aplicación de los fármacos metotrexato, citarabina e hidrocloridato de Hidrocortisona, las reacciones adversas que se tuvieron fueron leves pero no se pudo identificar el medicamento causante ya que se administran en conjunto.

Más adelante se analizan los medicamentos y se señalan sus respectivas reacciones adversas que se reportaron en relación a los infantes que presentan LLA.

A continuación en la tabla 17 se muestran las manifestaciones clínicas de las 473 RAM.



Tabla 17 Manifestaciones clínicas que se reportaron en pacientes diagnosticados con LLA

RAM	Frecuencia	%	RAM	Frecuencia	%
Neutropenia	126	26.64	Temblor distal	2	0.42
Mucositis	79	16.70	Urticaria	2	0.42
Vómito	31	6.55	Anemia	1	0.21
Neuropatía	20	4.23	Anorexia	1	0.21
Náusea	15	3.17	Anuria	1	0.21
Dolor abdominal	14	2.96	Artralgia	1	0.21
Cefalea	12	2.54	Aumento de amilasa y lipasa	1	0.21
Eritema y Edema	11	2.33	Celulitis	1	0.21
Hipertermia/fiebre	11	2.33	Cuerno cutáneo	1	0.21
Epistaxis	10	2.11	Daño renal	1	0.21
Hiperglucemia	9	1.90	Diarrea	1	0.21
Pancreatitis	7	1.48	Disnea	1	0.21
Crisis convulsivas	6	1.27	Disuria	1	0.21
Fascie de Cushing	6	1.27	Equimosis	1	0.21
Dermatitis	5	1.06	Estreñimiento	1	0.21
Dolor muscular	5	1.06	Hematuria	1	0.21
Dolor óseo	5	1.06	Hepatitis	1	0.21
Edema	5	1.06	Hipotermia	1	0.21
Herpes	5	1.06	Inmunodeficiencia secundaria forrier	1	0.21
Diabetes Mellitus	4	0.85	Insuficiencia cardiaca descompensada	1	0.21
Hiporexia	4	0.85	Intoxicación	1	0.21
Irritabilidad	4	0.85	Leucocitosis	1	0.21



RAM	Frecuencia	%	RAM	Frecuencia	%
Cansancio	3	0.63	Monocitosis	1	0.21
Dolor en el sitio de punción	3	0.63	Necrosis tubular	1	0.21
Gastroenteritis	3	0.63	Amenorrea	1	0.21
Obesidad	3	0.63	Nódulo axilar	1	0.21
Plaquetopenia	3	0.63	Otalgia bilateral	1	0.21
Rinitis	3	0.63	Petequia y equimosis	1	0.21
Shock anafiláctico	3	0.63	Polipnea	1	0.21
Síndrome de Citarabina	3	0.63	Reacción urticariforme	1	0.21
Depuración lenta	2	0.42	Síndrome miasténico	1	0.21
Flebitis	2	0.42	Taquicardia	1	0.21
Fotosensibilidad	2	0.42	Tos	1	0.21
Hipertensión	2	0.42	Trombocitopenia	1	0.21
Melena	2	0.42	Varicela	1	0.21
Neumonitis intersticial	2	0.42	Vasculitis	1	0.21
Prurito	2	0.42	Verrugas	1	0.21
Quemadura en el sitio de punción	2	0.42	Total	473	100.00



La RAM que predominó fue la neutropenia con el 26.64% (n =126), los medicamentos involucrados se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Medicamentos involucrados que causaron neutropenia en pacientes diagnosticados con LLA.

Fármaco	Neutropenia	
	Frecuencia	Porcentaje
Metotrexato	38	30.16
Doxorrubicina	17	13.49
Etoposido	15	11.90
Vincristina	15	11.90
Daunorrubicina	12	9.52
6-MP	10	7.94
Ciclofosfamida	9	7.14
Citarabina	9	7.14
Asparginasa	1	0.79
Total	126	26.64

El 61.1% de los pacientes con LLA se hospitalizan por una reacción adversa conocida y esperada que es la neutropenia, debida a los agentes quimioterapéuticos utilizados para la LLA.^{18, 20} Entre el 48 y 60% de los pacientes con neutropenia tienen una infección evidente u oculta y aproximadamente entre el 16-20% de estos pacientes tienen bacteremia. Con lo que se da un tratamiento antimicrobiano empírico con base al tipo, frecuencia y perfil de sensibilidad o resistencia de la flora dominante en cada institución.

Para el tratamiento hay que tomar en cuenta las interacciones medicamentosas como el cisplatino y la amfotericina B, a fin de reducir al mínimo la toxicidad asociada.^{19, 18, 25, 26}

La mucositis fue la reacción adversa que se manifestó en segundo lugar en los pacientes con LLA, representando el 16.7% (n =79), los medicamentos involucrados se muestran en la tabla 19.



Tabla 19. Medicamentos involucrados que causaron mucositis en pacientes diagnosticados con LLA.

Mucositis		
Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Metotrexato	43	54.43
Doxorrubicina	8	10.13
Etoposido	7	8.86
Daunorrubicina	7	8.86
Vincristina	6	7.59
Ciclofosfamida	3	3.80
Citarabina	2	2.53
6-MP	2	2.53
Asparginasa	1	1.27
Total	79	16.70

La mucositis oral es uno de los efectos secundarios más frecuentes en el tratamiento oncológico con una prevalencia del 30-70% tras la administración de quimioterapia. Casi todas las familias de citostáticos pueden producir mucositis. A nivel individual hay que destacar especialmente doxorrubicina, etoposido, 5-fluorouracilo (sobre todo cuando se administra en infusión continua), metotrexato y vinblastina; pudiendo aumentar hasta un 90% en caso de trasplante de médula ósea.

Mantener una cavidad bucal sana, con poca placa y con poca inflamación gingival durante el tratamiento oncológico es un factor que condicionara a una menor incidencia de mucositis, además del cepillado dental frecuente.^{22, 27}

A continuación se presentan las RAM de importancia clínica; es decir, reacciones adversas que fueron graves pero de prevalencia baja o se tuvo una secuela, las cuales se muestran en la tabla 20.



Tabla 20 Reacciones adversas de severidad grave y/o tuvieron secuelas.

RAM de importancia clínica			
Medicamento	RAM	Frecuencia	Porcentaje (%)
L-asparginasa	Pancreatitis	7	1.48
	Shock anafiláctico	1	0.21
Citarabina	Fiebre	6	1.27
	Síndrome de citarabina	2	0.42
Daunorrubicina	Insuficiencia cardiaca descompensada	1	0.21
Dexrazozano	Shock anafiláctico	1	0.21
Esteroides	Hiperglucemia	9	1.90
	Diabetes Mellitus	4	0.85
	Fascie de Cushing	6	1.27
	Obesidad	3	0.63
Metotrexato	Crisis convulsiones	3	0.63
	Depuración lenta	2	0.42
	Neumonitis intersticial	2	0.42
	Intoxicación	1	0.21
	Daño renal	1	0.21
	Hepatitis	1	0.21
Vincristina	Neuropatía	20	4.23

La L-asparginasa (ASP) es una enzima obtenida de *Escherichia coli* (tipo EC-2), en donde destacan las reacciones alérgicas con un 29.5%, considerándose que corresponden a una toxicidad mediada inmunológicamente que va desde una urticaria hasta un shock anafiláctico y en el 2.9% de los casos se presenta alteración en la función hepática, la observación clínica y premedicación de antihistamínicos y corticoides en casos con antecedentes de sensibilización previa es necesario para disminuir o prevenir la RAM sin embargo, en el caso de shock anafiláctico, la administración es necesaria y se puede optar por un protocolo de desensibilización, el cual consiste en la reintroducción gradual de cantidades pequeñas de la ASP hasta alcanzar la dosis terapéutica.^{27,28}

En relación al síndrome de citarabina se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo, ocasionalmente dolor torácico, erupción macupapilar, conjuntivitis y malestar. Para prevenir o disminuir los síntomas se administra de 6 a 12 horas después de corticoides.³⁰



La cardiotoxicidad por antracíclicos es ocasionada por la producción de radicales libres y el daño directo a la membrana celular, además de factores de riesgo como la radioterapia, la edad menor de 5 años, el empleo concomitante de la ifosfamida y la ciclofosfamida y las dosis acumulativas del fármaco por arriba de los niveles considerados como riesgosos. Estudios efectuados indican que la probabilidad de presentar alteraciones cardíacas se incrementan con el tiempo, pues se ha observado hasta en el 50% de los pacientes seguidos durante más de 15 años. En pacientes sin daño cardíaco aún detectado, pueden presentarlo después de algún evento precipitante como ejercicio intenso, infección, embarazo o cirugía.^{30, 35}

Los corticoesteroides son ampliamente utilizados en diversas enfermedades incluida la LLA, pues son unos antiinflamatorios que cuando se administran en dosis elevadas y periodos prolongados producen diversas reacciones adversas, una de ellas es la hiperglucemia inducida, un problema frecuente en la práctica clínica, afectando a la totalidad de los pacientes. La prevalencia de la diabetes esteroidea varía ampliamente en diversos estudios observacionales oscila entre el 5 y el 25%, en este estudio fue del 0.85% (n =4). Otro efecto es el Síndrome de Cushing generado por el aumento de cortisol procedente de las glándulas suprarrenales.^{31, 32}

La neumonitis intersticial y la fibrosis pulmonar son las secuelas ocasionadas comúnmente por la ciclofosfamida y el metotrexato ambas pueden manifestarse años después del tratamiento. Pero pocos pacientes presentarán un cuadro clínico de neumopatía crónica, la educación del paciente y su familia son indispensables, para prevenir y evitar que conductas tengan repercusiones más graves sobre la función pulmonar.^{30, 33, 34, 35}



CONCLUSIONES



De acuerdo a los resultados obtenidos se puede concluir que el objetivo general se cumplió, pues el estudio observacional y retrospectivo de Farmacovigilancia que se realizó generó evidencia y un panorama de lo que sucede con los niños atendidos en un hospital de tercer nivel dando la base para futuros estudios de FV y así mejorar los protocolos de quimioterapia.

Con este estudio se obtuvieron las frecuencias demográficas es decir, se atienden principalmente pacientes de género masculino con una clase de riesgo estándar de LLA, con una procedencia del Distrito Federal y del Estado de México en el Hospital de Tercer Nivel de atención, los cuales son integrados al Programa de Seguro Popular por tener un nivel socioeconómico bajo.

Se identificaron 473 RAM las cuales se evaluaron por el algoritmo de Naranjo que es una herramienta esencial para establecer la relación causal de la aparición de la reacción adversa y el medicamento. Al clasificar las RAM por su severidad, órganos y sistemas afectados, fármacos involucrados y principalmente en qué fase del tratamiento de la LLA, se dio la información del comportamiento de las manifestaciones clínicas, reflejando la importancia de tener una monitorización y vigilancia a corto y largo plazo para prevenir y disminuir las reacciones adversas.

El trabajo de tesis demostró la importancia de realizar estudios de FV, pues es una herramienta necesaria para poder mejorar la atención y calidad de vida de los pacientes, pero al igual de contar con un equipo multidisciplinario implicados en el cuidado de los niños con cáncer, expertos en la resolución de múltiples problemas que se puedan presentar y conseguir el mejor resultado, especialmente en una enfermedad específica y en la población infantil en un Hospital de Tercer Nivel de atención.



ANEXOS



Anexo 1

- * Clasificación según la NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia

Clasificación	Descripción
Leve	Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento
Moderadas	Interfiere con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente.
Graves	Pone en peligro la vida del paciente, hace necesario hospitalizar o prolonga la estancia hospitalaria, causa invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
Letal	Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Tabla 21. Medicamentos involucrados que causaron mucositis en pacientes diagnosticados con LLA.

Anexo 2

- * Algoritmo de Naranjo

Permite calificar y establecer la causalidad de la Reacción Adversa respondiendo a diez preguntas las cuales tienen un puntaje que de termina si es Definitiva, Probable o Dudosa la asociación del fármaco y la aparición de la RAM.

		SI	NO	No sabe
1	Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0
2	El hecho adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0
3	La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico	+1	0	0
4	La RAM reapareció al re administrar el medicamento	+2	-1	0
5	Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0
6	¿Ocurrió la RAM después de administrar el placebo?	-1	+1	0
7	¿Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8	La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0
9	¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0
10	¿La RAM se confirmó mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0



Anexo 3

* Criterios de clasificación de los efectos adversos habituales

Efecto Adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neutropenia	1500-LIN	1000-1500	500-1000	<500/ μ l
Plaquetopenia	75000-LIN	50000-74000	25000-49000	<25000/ μ l
Aumento/pérdida de peso	5.0%-9.9%	10.5-19.9%	>20% línea basal	-
Fiebre sin infección	38-39°C	39.1-40°C	>40°C durante \leq 24 hrs	>40°C durante > 24 hrs
Reacción local en el sitio de inyección	Dolor, picor, eritema	Dolor o hinchazón con inflamación o flebitis	Ulceración	Necrosis que necesita cirugía
Exantema	Erupción o eritema macular o papular asintomaticos	Erupción o eritema con prurito u otros síntomas	Erupción macular o papular grave, generalizada y con descamación	Dermatitis exfoliativa o ulcerante
Alopecia	Irregular	Completa	-	-
Náuseas	Aporte reducido, pero razonable	Ingesta significativamente reducida, pero aun puede comer	No puede alimentarse ni hidratarse \leq 24 hrs	No puede alimentarse ni hidratarse > 24 hrs
Vómitos	Un episodio en 24 hrs	2-5 episodios en 24 hrs	6 o más episodios > 24 hrs	6 o más episodios <24 hrs
Diarrea	Aumento de <4 deposiciones/día sobre lo habitual	Aumento de 4-6 deposiciones/día sobre lo habitual	Aumento de \geq 7 deposiciones/día o incontinencia, hospitalización	Consecuencias potencialmente mortales
Estreñimiento	Ocasional o intermitente	Persistente con uso regular de laxantes	Evacuación manual	Consecuencias potencialmente mortales (p. ej. Obstrucción)
Hipertensión (aumento en >20 mm Hg la distólica, o a >150/100 si antes estaba en LN)	No se necesita tratamiento; aumento diastólico transitorio asintomático	Puede necesitarse monoterapia; aumento diastólico recurrente o persistente	Necesita más de un fármaco o un tratamiento más intensivo que anteriormente	Crisis hipertensiva



Hipotensión	Los cambios no necesitan tratamiento	Breve (<24h) reposición de líquidos u otro tratamiento	Necesita tratamiento sostenido (≥24h)	Shock
Crisis convulsivas	-	Convulsiones bien controladas o crisis focales infrecuentes	Crisis con alteración de la consciencia, trastorno convulsivo mal controlado	Crisis de cualquier tipo que son prolongadas, repetitivas o difíciles de controlar (estado epiléptico)
Ataxia	Asintomática	Sintomática	Sintomática; necesita ayuda mecánica	Discapacitante
Neuropatía motora, debilidad muscular	Asintomática, debilidad en la exploración	Sintomática; interfiere con la función	Debilidad	Potencialmente incapacitante

Nota: grado 5, muerte. LIN, límite inferior de la normalidad; LN, límites normales



Anexo 4

* Variables para el registro de la base de datos

Datos generales

<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>	<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>
Criterio de Selección		Género	
Inclusión	1	Femenino	1
Exclusión	2	Masculino	2
Procedencia		Nivel socioeconómico	
Distrito Federal	1	1N	1
Estado de México	2	1N	1
Guerrero	3	2N	2
Hidalgo	4	3N	3
Morelos	5	Otros	4
Otros	6		



Datos de la clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda

<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>	<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>
Inmunofenotipo		Morfológico	
Células Pre-B	1	L1	1
Células B	2	L2	2
Células T	3	L3	3
Citogenético		Clasificación de riesgo	
Normal	0	Estándar	1
Hipodiploidia	1	Alto	2
Hiperdiploidia	2	Muy Alto	3
Síndrome de Down	3		
Cromosoma Ph ⁺	4		
Otros	5		



Datos de antecedentes y evolución del paciente

<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>	<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>
Antecedentes Patológicos		Recaídas de la LLA	
Negados	1	Sistema Nervioso	1
Diabetes	2	Médula ósea	2
Hipertensión	3	Testículos	3
Otros	4	Ninguna	4
Alergias		Radioterapia	
Negadas	0	Sí	1
Antibióticos	1	No	2
Otros	2		
Trasplante de médula ósea			
Si		1	
No		2	



Datos para el análisis de las Reacciones Adversas a Medicamentos

<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>	<i>Variable</i>	<i>Código para la base de datos</i>
Fase de la Quimioterapia		Sistema involucrado	
Inducción a la remisión	1	Hematológico	1
Consolidación	2	Dermatológico	2
Mantenimiento	3	Gastrointestinal	3
Intratecal	4	Endocrino	4
Concomitante	5	Neurológico	5
Severidad		Cardiovascular	6
Leve	1	Otros	7
Moderada	2	Causalidad	
Grave	3	Definida	1
Letal	4	Probable	2
Consecuencia		Posible	3
Recuperado sin secuela	1	Dudosa	4
Recuperado con secuela	2	Medidas tomadas	
No recuperado	3	Ninguna	1
Muerte	4	Cambio de dosificación	2
No se sabe	5	Suspensión temporal	3
		Suspensión permanente	4
		Tratamiento	5



Anexo 5

	Fecha			Capturista	Criterios de selección		No. de registro				
	Día	Mes	Año		Inclusión						
					Exclusión						
DATOS GENERALES DEL PACIENTE											
PATERNO		MATERNO		NOMBRE(S)		Fecha de nacimiento			Edad		
						Día	Mes	Año			
									Año	Meses	
DATOS AL INGRESO AL INP											
No. de expediente				Genero		Estatura (cm)		Peso (Kg)		Fecha al ingreso INP	
Procedencia				F	M					Día	Mes
Nivel socioeconómico										Año	
DATOS CLÍNICOS AL DIAGNOSTICO											
Fecha de diagnostico			Tipo de leucemia			Muy alto riesgo		Inmunofenotipo			
Día	Mes	Año				Alto riesgo		Citogenético			
						Riesgo estandar					
PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS PARA LA CONFIRMACIÓN DEL DIAGNOSTICO											
QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADA											
MEDICAMENTO		Dosis		Vía		Frec		Indicaciones		Observaciones	
										Fecha	
FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN											
FASE DE CONSOLIDACIÓN											
FASE DE MANTENIMIENTO											
TERAPIA INTRATECAL											
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS											



FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	Dosis	Vía	Frec	Indicacion	Motivo de prescripci	Fecha

Radioterapia		Trasplante de medula osea				Si	No	Recaidas al SNC		
Si	No	Fecha	Dia	Mes	Año	Si	No	Si	No	

COMENTARIOS Y OBSERVACIONES

DATOS DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

Descripcion	órgano o sistema involucrado	Fase Qx	Medicamento Sospechoso	Fecha	Severidad	Consecuencia		Causalidad		Medidas Tomadas		
					L	A	D	D		A	D	
					M	Lt	B	E	P	Ds	B	E
					G		C	Ps		C		
					L	A	D	D		A	D	
					M	Lt	B	E	P	Ds	B	E
					G		C	Ps		C		
					L	A	D	D		A	D	
					M	Lt	B	E	P	Ds	B	E
					G		C	Ps		C		
					L	A	D	D		A	D	
					M	Lt	B	E	P	Ds	B	E
					G		C	Ps		C		
					L	A	D	D		A	D	
					M	Lt	B	E	P	Ds	B	E
					G		C	Ps		C		
					L	A	D	D		A	D	
					M	Lt	B	E	P	Ds	B	E
					G		C	Ps		C		

Severidad: Leve (L), Moderada (M), Grave (G), Letal (Lt)

Consecuencia: Recuperado sin secuela (A), Recuperado con secuela (B), No recuperado (C), Muerte (D)
No se sabe (E)

Causalidad: Definida (D), Probable (P), Posible (Ps), Dudosa (Ds)

Medidas tomadas: Ninguna (A), Cambio de dosificación (B), Suspensión temporal (C)
Suspensión permanente (D), Requirio tratamiento (E)



Anexo 6

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

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

1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.		
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)

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

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

4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO		
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NUMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO TERMINO DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS? ¿CUÁNTO? _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA? ¿CUÁL? _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	

5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE					
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO DÍA MES AÑO	TERMINO DÍA MES AÑO	



8.- DATOS DE PUBLICIDAD

MEDIO PUBLICITARIO	
AGENCIA (Nombre o razón social)	
DOMICILIO DE LA AGENCIA (CALLE, No Y LETRA, COLONIA, LOCALIDAD, C.P., TELÉFONO, CORREO ELECTRÓNICO)	
NUMERO DE PRODUCTOS O TIPO DE SERVICIO	DURACIÓN O TAMAÑO

NOTA: SE DEBERÁ PRESENTAR UNA SOLICITUD POR CADA PROYECTO Y MEDIO PUBLICITARIO

9.- AUTORIZACION DE TERCEROS

A). LABORATORIO DE PRUEBA	B) PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES
ANÁLISIS DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y PRODUCTOS DE PERFUMERIA Y BELLEZA <input type="checkbox"/> ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS <input type="checkbox"/> ANALISIS DE PLAGUICIDAS, FERTILIZANTES Y NUTRIENTES VEGETALES <input type="checkbox"/> OTRO (ESPECIFIQUE) _____	UNIDAD CLÍNICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOCUIVALENCIA <input type="checkbox"/> UNIDAD ANALÍTICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOCUIVALENCIA <input type="checkbox"/> UNIDAD ANALÍTICA PARA ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN <input type="checkbox"/>

C). UNIDADES DE VERIFICACIÓN.

VERIFICACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS <input type="checkbox"/>	OTRO (ESPECIFIQUE) _____
MUESTREO <input type="checkbox"/>	_____

DECLARO BAJO PROTESTA DECIR VERDAD QUE CUMPLO CON LOS REQUISITOS Y NORMATIVIDAD APLICABLE, SIN QUE ME EXIMAN DE QUE LA AUTORIDAD SANITARIA VERIFIQUE SU CUMPLIMIENTO, ESTO SIN PERJUICIO DE LAS SANCIONES EN QUE PUEDO INCURRIR POR FALSEDAD DE DECLARACIONES DADAS A UNA AUTORIDAD. Y ACEPTO QUE LA NOTIFICACIÓN DE ESTE TRÁMITE SE REALICE A TRAVÉS DEL CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS U OFICINAS EN LOS ESTADOS CORRESPONDIENTES AL SISTEMA FEDERAL SANITARIO.(Art. 35 inciso b de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL. ¿ESTA DE ACUERDO EN HACERLOS PUBLICOS? SI NO

 NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO, O REPRESENTANTE
 LEGAL O RESPONSABLE SANITARIO O DE OPERACIÓN

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-112-0584 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.



GLOSARIO



6-MP	6 Mercaptopurina
ASP	Asparginasa
ATC	Anatómica Terapéutica Química
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Nacional de Farmacovigilancia
EAM	Evento Adverso a Medicación
FAB	Franco Americano Británica
FV	Farmacovigilancia
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
SNC	Sistema Nervioso Central
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos



REFERENCIAS



1. Instituto Nacional de Salud Pública. Protocolo de la atención para Leucemia Linfoblástica. “*Guía clínica y esquema de tratamiento.*” Seguro Popular <http://www.cancerinfantil.gob.mx/html/docs/htmenque.htm> Acceso, Agosto 12, 2012.
2. Romero A, Jimenez RM, *Leucemias Agudas*. Medicina de familia 2002;3(1):40-48.
3. F.J. A. Guisasola, M. Medrano D. Asencio et al. *Avances en la Leucemia Linfoblástica Aguda infantil* Bol Pediatr 1990;31:267-273.
4. Agenda Estadística del Instituto Nacional de Pediatría 2010. Secretaría de Salud.
5. Lassaletta Atienza A. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda*. Pediatr Integral 2004;VIII(5):435-442
6. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Guía para pacientes y familia*. The leukemia y lymphoma Society, 2006.
7. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LLAinfantil/Patient/page1>. Acceso, Octubre 15, 2011.
8. Gómez Olivan L.M., Téllez A.M., López M, *Importancia de establecer programas de Farmacovigilancia en los hospitales mexicanos*. Revista mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2005; 36(2):41-48.
9. Castro Pastrana Lucila I. Gómez-Olivan Leobardo M. *Farmacovigilancia en México de la Teoría a la práctica*. UAEMEX. México 2010.
10. Jasso-Gutiérrez L, Castellanos-Solís EC, Santos Preciado JI. *Importancia de la Farmacovigilancia en pediatría*. Bol Med Infant Mex. 2009; 66:213-28.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-220-ssa1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>. Acceso, Agosto, 15, 2010.
12. The Uppsala Monitoring Centre. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=96979&mn1=7347&mn2=7469> Acceso Septiembre 9, 2012.
13. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/marco_juridico_farmaco Acceso, Septiembre, 18, 2010.
14. Juárez-Olguín H, Pérez-Guillé G, Flores-Pérez J. *Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology of drugs in a Mexican pediatric hospital. A proposed guide*. Pharm World Sci 2007 29:43-46.
15. McDonnell PJ. Turning adverse drug events into better patient care. <http://www.medscape.com/viewarticle/569872>. Acceso, Marzo 18, 2012.



16. Rivera Luna Roberto. *Rutas Críticas en la evaluación y tratamientos de los niños con Cáncer*. Capítulo 2 Leucemia Linfoblástica Aguda. Editorial ETMSA. México 2010. Páginas 25-37.
17. Scott C. Howard, Marcia Pedrosa, Mecneide Lins; et al. *Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Poor Area*. JAMA 2004;291(20):2471-2475.
18. Grabner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R et al. *Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer 2008; 50:259-63.
19. Rivera Luna Roberto. *Rutas Críticas en la evaluación y tratamientos de los niños con Cáncer*. Capítulo 20 Urgencias hematológicas y cáncer. Editorial ETMSA. México 2010. Páginas 202-208.
20. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. *The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies*. J Pediatr 1991; 119:679-94.
21. Sanchez Hernández C, Crespo Solis E, López Rosas A, Orozco Topete R. *Dermatosis en pacientes con leucemia aguda mieloide, linfoide e híbrida*. Dermatología Rev Mex 2010; 54(4):188-196.
22. Sabater Recolons M, López López J, Rodríguez de Rivera Campillo ME, Chimenos Küstner, Conde Vidal JM. *Estado buco-dental y mucositis oral. Estudio clínico en pacientes con enfermedades hematológicas*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E497:502.
23. Díaz-Jaimes Ernesto, Peñaloza-Ochoa Laura, Parada-Onoko Patricia M. *Cambios electrofisiológicos de la neuropatía periférica por vincristina posteriores a un programa de terapia física en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda*. Bol Med Hosp Infant Mex 2009;66:529-536.
24. Methotrexate. Drug Evaluation Monograph, en Drugdex Information System Denver (CO) staff. Micromedex® Healthcare Series 2008.
25. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I et al. *A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or alter hemopoietic stem cell transplantation*. Clin Infect Dis 2007;45:1296-304.
26. Rivera Luna Roberto. *Rutas Críticas en la evaluación y tratamientos de los niños con Cáncer*. Capítulo 19 Urgencias infecciosas. Editorial ETMSA. México 2010. Páginas 199-202.
27. Kyonen LM, Folate IB, Zolezzi RP, Baclilla MV, Marin FM. *Reacciones Adversas a L-asparaginasa en pacientes con Lecuemia Linfoblastica Aguda*. Rev Med Chile 2006; 134:1530-1534.



28. Hernandez Nieto L, Álvarez Cardona A, Gómez N, Castorena I, Pedroza Méendez A, Huerta López JG. *Desensibilización para L-asparginasa. Reporte de un caso en hospital de tercer nivel.* *Pediatricas* 2009; 18(3):121-125.
29. Citarabine. Drug Evaluation Monograph, en Drugdex Information System Denver (CO) staff. Micromedex® Healthcare Series 2008.
30. Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología ECO. Manual de efectos secundarios de la quimioterapia. España 2008.
31. Saigí Ullastre, Pérez Pérez Antonio. *Hiperglucemia inducida por glucocorticoides.* *Semin Fund Esp Reumatol* 2011; 12(3):83-90.
32. Carles Genoves, Elena Gallego Gómez, Ricardo López Almaraz. *Síndrome de Cushing.* Sociedad Española de endocrinología pediátrica Barcelona 2000 pag 1-15.
33. Rivera Luna Roberto. *Rutas Críticas en la evaluación y tratamientos de los niños con Cáncer.* Capítulo 18 Cuidados pailativos en el niño con cáncer. Editorial ETMSA. México 2010. Páginas 199-202.
34. Registro de productos y establecimiento de la línea roja de la DIGEMID. *Rev Panam Salud Publica/Pan AM J Public Heath* 1998; 4(1): 53-68.
35. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Farmacia Hospitalaria Tomo II, Capítulo 14. Oncología.* Editorial Cinta Gamundi Planas. España 2002, páginas 2002.