



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**  
**CAMPO 1**

**“REVISIÓN RETROSPECTIVA DE NEUROTOXICIDAD  
INDUCIDA POR IFOSFAMIDA, ANÁLISIS DE UN CASO EN  
PEDIATRIA”**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA Y CLÍNICA**

**P R E S E N T A :**

**QFB. KARLA NOHEMI SÁNCHEZ LOZA**

**Asesora**

**M en FC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Contenido

|  |     |
|--|-----|
| INTRODUCCIÓN .....                           | 3   |
| OBJETIVOS .....                              | 5   |
| METODOLOGÍA.....                             | 6   |
| <i>Cáncer</i> .....                          | 10  |
| Cáncer infantil.....                         | 12  |
| Morbilidad .....                             | 12  |
| Mortalidad.....                              | 17  |
| Factores de riesgo .....                     | 18  |
| Tratamiento.....                             | 20  |
| Rabdomiosarcoma.....                         | 23  |
| Factores de riesgo .....                     | 24  |
| Epidemiología. ....                          | 25  |
| Características histológicas .....           | 25  |
| Sitios de presentación.....                  | 26  |
| Tratamiento.....                             | 27  |
| Farmacovigilancia .....                      | 34  |
| Farmacovigilancia en México.....             | 38  |
| Reacciones adversas a medicamentos.....      | 39  |
| Clasificación de la gravedad de las RAM..... | 45  |
| CONCLUSIONES.....                            | 92  |
| ANEXOS. ....                                 | 93  |
| Bibliografía .....                           | 119 |

## INTRODUCCIÓN

¿Por qué los niños son más vulnerables a los efectos de la mayoría de los medicamentos? Las respuestas pueden ser muchas y muy variadas, todas ellas con argumentos válidos como: esta población presenta muchos factores de riesgo farmacológico: la inmadurez fisiológica, el crecimiento continuo, la genética, la peculiar farmacocinética, la distinta sensibilidad a los receptores, las enfermedades de base propias de la infancia, y si a esto aunamos la poca información que se tiene de la eficacia y efectos adversos de los medicamentos, entonces podemos saber que la respuesta de la pregunta inicial aun no la podemos descifrar completamente.

Los retos terapéuticos en la población pediátrica han incrementado, sobre todo si de cáncer se habla, en México según datos de la Academia Mexicana de Pediatría, el cáncer se encuentra dentro de las principales causas de muertes en este grupo poblacional, sin embargo, cuando la enfermedad es diagnosticada oportunamente, el tratamiento incrementa las oportunidades de vida de los niños a largo plazo.

Entre los principios básicos que rigen el uso de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores infantiles se incluyen: la administración simultánea de múltiples citostáticos con distintos mecanismos de acción, lo que se conoce como quimioterapia combinada, la administración de quimioterapia antes del desarrollo de metástasis clínicamente evidentes y el uso de los fármacos a la máxima dosis tolerada. Aun así, la toxicidad asociada a estos fármacos es considerable; por lo que, las terapias de soporte, como la administración de factores de crecimiento, las transfusiones de hemoderivados o el tratamiento antibiótico de las distintas infecciones secundarias constituyen un pilar fundamental en el manejo de estos pacientes.

El tratamiento del cáncer en la infancia nos plantea nuevos retos, el encontrar terapias menos agresivas, mejorar la supervivencia y plantear nuevas estrategias de tratamientos, para así disminuir la morbimortalidad de los pacientes, manteniendo siempre el objetivo riesgo/beneficio. A pesar de los avances en la quimioterapia antineoplásica, y la mejora en el pronóstico del cáncer en los niños, la toxicidad de las terapias continúa siendo un importante problema para los sistemas de salud.

La Ifosfamida es un análogo estructural de la ciclofosfamida. Tienen metabolitos tóxicos como acroleína y el ácido cloroacético. Ha mostrado su utilidad en pediatría en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos y otros diagnósticos. Entre los efectos secundarios se incluyen: náusea y vómitos, daño tubular renal, cistitis hemorrágica, hepatotoxicidad y neurotoxicidad, manifestada generalmente como somnolencia, desorientación y letargia; y en los casos graves ataxia, convulsiones trastornos extrapiramidales, mioclonías y espasticidad, sobre todo asociada a dosis altas.

Se presenta el caso de una paciente pediátrica de 12 años de edad, que cursó con diagnóstico de Rabdomiosarcoma, la cual recibió tratamiento con quimioterapia utilizando como base a la ifosfamida. Esta paciente presentó datos de toxicidad neurológica y posteriormente se produjo la muerte. Existen varios reportes, los cuales presentan que la toxicidad por ifosfamida alcanza de un 30% a 40% utilizando dosis alta de ésta. Dada la gravedad del caso que se presenta, se decidió realizar la revisión retrospectiva de la bibliografía disponible y realizar el análisis del caso.

## OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

Presentar el caso de un paciente pediátrico que desarrolló neurotoxicidad y muerte por Ifosfamida, realizando el análisis de las diferentes causas por las que se presentó, mediante la revisión retrospectiva de la bibliografía disponible, para identificar los factores de riesgo propios de la paciente asociados a la aparición de neurotoxicidad por Ifosfamida, y así proponer medidas que contribuyan a la prevención de la neurotoxicidad secundaria en niños.

### **Objetivos particulares:**

- Identificar los factores asociados a la aparición de Neurotoxicidad por Ifosfamida en pacientes pediátricos, mediante el análisis del caso y revisión de la bibliografía disponible.
- Destacar la importancia de la participación activa del farmacéutico en la asistencia al paciente pediátrico.
- Realizar recomendaciones que permitan optimizar la terapia farmacológica con Ifosfamida en pacientes pediátricos, para disminuir la aparición de Problemas relacionados a la administración de este fármaco.
- Elaborar una herramienta que permita la prevención, detección y resolución de problemas relacionados con la utilización de Ifosfamida, a través de la identificación de factores potenciales de riesgo en pacientes pediátricos, alertas y precauciones para así ofrecer la oportunidad de mejora en los tratamientos farmacoterapéuticos.

## METODOLOGÍA.



Para la obtención de los datos de la paciente tales como la identificación, el diagnóstico, el tratamiento y la evolución de la enfermedad, se llevó a cabo la revisión del histórico del expediente clínico.

Con la información obtenida y ordenada se prosiguió a la detección de los problemas relacionados a la terapia farmacológica, que pudieron interferir o no, con los resultados de salud de la paciente, mediante la metodología SOAP. Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica de los esquemas terapéuticos que le fueron administrados, y las reacciones adversas reportadas para los mismos, así como el reporte de casos clínicos reales que pudieran aportar mayor sustento a este caso de estudio.

Se realizó un plan de actuación farmacéutica en el cual se proponen medidas de optimización farmacoterapéutica.

Por último se elaboró una herramienta que permitirá la prevención, detección y resolución de problemas relacionados a la medicación, en este tipo de pacientes.



## GENERALIDADES

«**Cáncer**» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer. (OMS, 2017)

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo (ilustración 1). En 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. (Ferlay J, 2017).



Ilustración 1. Datos generales de mortalidad a causa del cáncer a nivel mundial. (Ferlay J, 2017)

Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son (ilustración 2):

- Pulmonar (1,69 millones de defunciones)
- Hepático (788 000 defunciones)
- Colorrectal (774 000 defunciones)

- Gástrico (754 000 defunciones)
- Mamario (571 000 defunciones)



Ilustración 2. Los cinco tipos de cáncer que causaron mayor número de fallecimientos en 2015. (Ferlay J, 2017)

Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol (ilustración 3). El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer. Las infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos.



Ilustración 3. Factores de riesgo asociados a la aparición de Cancer. (Ferlay J, 2017)

La vigilancia de las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM's) en los pacientes que se diagnostican con algún tipo de Cáncer es un aspecto que no se le ha tomado la debida importancia, si se toman en cuenta las características específicas de este grupo de población. En el presente trabajo se hace ver la necesidad de contar con un sistema que permita monitorizar constantemente el comportamiento de los medicamentos oncológicos en cuanto a Reacciones Adversas, principalmente en la población pediátrica.

### ***Cáncer (OMS, 2017)***

Según la OMS el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana.

A nivel mundial, 63% de las muertes anuales son causadas por enfermedades no transmisibles (ENT) que generalmente son crónicas, es decir, son de larga duración y progresan lentamente; los cuatro tipos principales de ENT son: las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, la diabetes y el cáncer, que juntas causan aproximadamente 38 millones de defunciones al año de las cuales, 75% se concentran en países de bajos y medianos ingresos.

Se previó que, a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentaría un 45% entre 2007 y 2030 (pasaría de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población. En las estimaciones se han tenido en cuenta las ligeras reducciones previstas de la mortalidad por algunos tipos de cáncer en países con grandes recursos. Se estima

que durante el mismo periodo el número de casos nuevos de cáncer aumentaría de 11,3 millones en 2007 a 15,5 millones en 2030.

Cabe destacar que el cáncer es una enfermedad crónico-degenerativa de mayor incidencia entre los adultos, en comparación con los niños y jóvenes, y es un padecimiento que no hace distinción de razas, nivel socioeconómico o sexo, aunque se observa una diferencia en los tipos de cáncer que afectan a hombres y mujeres. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó que a nivel mundial en 2015, los tumores malignos de pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado serían los más comunes entre los varones, mientras que en las mujeres serían los de mama, colorrectal, pulmón, cuello del útero y estómago (ilustración 4).

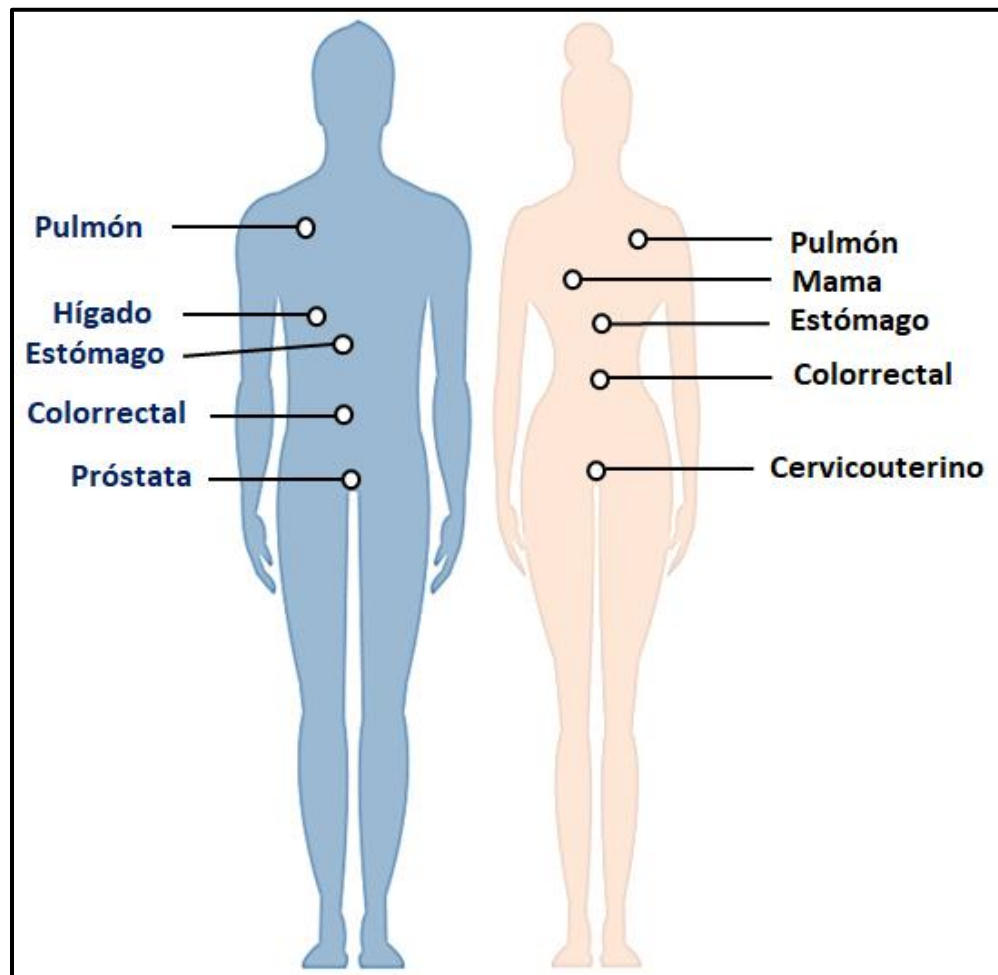


Ilustración 4. Tipos de cáncer más comunes entre hombres y mujeres durante el 2015.  
(Salud., 2017)

Según datos reportados por el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, en México se estima que existirían anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. (CeNSIA, 2018)

### **Cáncer infantil**

El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED). La tasa más alta de letalidad hospitalaria en población de 0 a 19 años en 2013 se ubica en las mujeres de 15 a 19 años (cinco de cada 100 que egresan del hospital por cáncer, fallecen). En la población de 0 a 19 años, la tasa más alta de mortalidad por cáncer, se debe al de órganos hematopoyéticos (2.57 de cada 100 000 personas de ese grupo de edad). (SEED, 2018)

### **Morbilidad**

A nivel mundial, la incidencia anual del cáncer en población de 0 a 14 años es de 12.45 casos por cada 100 000 personas de ese grupo de edad en ese grupo etario. Destaca que el cáncer en la población infantil tiene su origen principalmente en las predisposiciones hereditarias y las mutaciones genéticas resultantes de la exposición a radiación ionizante y sustancias químicas y medicamentos a los que la madre estuvo expuesta durante la gestación. (OPS, 2015)

Si bien es factible que los infantes y adolescentes desarrollen cualquier tipo de cáncer, se ha encontrado que los más comunes son la leucemia, los tumores del cerebro y otros tumores del sistema nervioso central, linfomas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma (cáncer que se forma en el músculo estriado), tumor de Wilms (que se desarrolla en el riñón), cáncer de hueso y en células germinativas gonadales (testículo y ovario), y aunque no se conoce la causa de la mayoría de

estos, apenas 5% tiene como origen una mutación hereditaria que puede estar o no asociada a ciertos síndromes familiares, a mutaciones genéticas durante el desarrollo fetal y a la exposición a radiación ionizante (ilustración 5). Otra posible causa del cáncer infantil que se ha investigado, es la exposición de los padres a sustancias químicas reconocidas como cancerígenas como cierto tipo de pesticidas. En México durante 2013, la morbilidad hospitalaria por tumores malignos (población que egresa de un hospital por dicha enfermedad) más alta tanto en mujeres como en hombres menores de 20 años, es por cáncer en órganos hematopoyéticos, siendo en ellas ligeramente superior (62% contra 58.7% en los hombres). Con excepción de este tipo de neoplasias y del cáncer en vías urinarias (2.5% en mujeres contra 1.6% en varones), la morbilidad hospitalaria por otros tipos de cáncer es superior en los varones para este grupo de edad. (Cancer, 2014)

La tasa de morbilidad que se refiere a la relación del total de egresos hospitalarios y de la población total de un grupo de edad específico en un periodo determinado, señala que para 2013, en los varones de 0 a 19 años, la principal causa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos se debe al cáncer de órganos hematopoyéticos y es en el grupo de 5 a 9 años de edad, en el que se presenta la tasa más alta (75 de cada 100 000 hombres de ese grupo de edad); dentro de este tipo de cáncer se encuentran las leucemias, que generalmente disminuyen con la edad, tal como lo muestra la tasa del grupo de varones de 15 a 19 años, en el que sólo 36 de cada 100 000 hombres de ese grupo de edad presentan ese tipo de cáncer. El cáncer de encéfalo y otras partes del sistema nervioso central es la segunda causa de morbilidad hospitalaria por cáncer para los varones de 0 a 4 años de edad (cinco de cada 100 000 niños de ese grupo de edad), mientras para los grupos de 6 a 9 y de 10 a 14 años, el segundo lugar lo ocupa el cáncer de tejido linfático y afines; entre los hombres de 15 a 19 años, es el cáncer de células germinales (testículos) el que se posiciona como segunda causa, al egresar por dicha enfermedad 12 de cada 100 000 hombres de ese grupo de edad (tabla 1).

Para las mujeres, el cáncer en órganos hematopoyéticos también es la principal causa de morbilidad hospitalaria, principalmente entre las niñas de 5 a 9 años, (72 de cada 100 000 niñas de ese grupo de edad) y al igual que en los varones, se observa un claro descenso de la tasa a partir de los 10 años.



### LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

- Representa el 35% de los casos de cáncer infantil
- Afecta glóbulos blancos



### NEUROBLASTOMA

- Se desarrolla generalmente en las glándulas suprarrenales
  - Edad mas frecuente: menores de 5 años

### LINFOMAS

- Se desarrolla en ganglios linfáticos



### OSTEOSARCOMA

- Se desarrolla en los huesos (principalmente alrededor de la rodilla)
- Edad mas frecuente: entre los 10 y 15 años



### TUMOR DE WILMS

- Se desarrolla generalmente en el riñón
- Edad mas frecuente: entre los 2 y 4 años



### RETINOBLASTOMA

- Se desarrolla en los ojos
- Edad mas frecuente de aparición: menores de 4 años

### MEDULOBLASTOMA

- Usualmente se desarrolla en el cerebro
- Edad más frecuente de aparición a los 5 años



### ASTROCITOMA

- Se desarrolla en el tejido cerebral
- Edad mas frecuente de aparición a los 8 años y medio

Ilustración 5. Características de los principales tipos de cáncer infantil.



. En las mujeres de 0 a 9 años, la segunda causa de morbilidad hospitalaria por cáncer se debe a tumores malignos en el encéfalo y otras partes del sistema nervioso central (4.01 en las de 0 a 4 años y 6.83 en las de 5 a 9 años), en tanto que en las niñas de 10 a 14 años, la segunda causa la ocupan las neoplasias en hueso y de los cartílagos articulares (8.20) y en las de 15 a 19 años, el cáncer en tejido linfático y afines (tabla 1).

Tabla 1. Tasa de morbilidad hospitalaria en población de 0 a 19 años por principales tumores malignos, según grupo de edad para cada sexo. Fuente: SSA (2015).

| Tumores malignos                                     | Grupo de edad (años) |       |         |         |
|--|----------------------|-------|---------|---------|
|  | 0 a 4                | 5 a 9 | 10 a 14 | 15 a 19 |
| <b>Hombres</b>                                       |                      |       |         |         |
| Órganos hematopoyéticos                              | 51.56                | 75.33 | 56.28   | 36.15   |
| Tejido linfático y afines                            | 4.44                 | 10.03 | 10.11   | 9.34    |
| Encéfalo y otras partes del sistema nervioso central | 4.84                 | 8.71  | 6.35    | 3.54    |
| Hueso y los cartílagos articulares                   | 1.36                 | 4.44  | 8.54    | 8.22    |
| Células germinales (testículos)                      | 2.38                 | 0.40  | 0.87    | 12.09   |
| Vías urinarias                                       | 3.73                 | 1.45  | 0.42    | 0.41    |
| <b>Mujeres</b>                                       |                      |       |         |         |
| Órganos hematopoyéticos                              | 45.89                | 71.76 | 47.95   | 24.44   |
| Tejido linfático y afines                            | 1.68                 | 4.52  | 6.02    | 5.35    |
| Encéfalo y otras partes del sistema nervioso central | 4.01                 | 6.83  | 4.90    | 1.51    |
| Hueso y los cartílagos articulares                   | 0.94                 | 2.26  | 8.20    | 4.98    |
| Células germinales (ovarios)                         | 0.41                 | 0.91  | 1.93    | 4.43    |
| Vías urinarias                                       | 3.75                 | 2.91  | 0.72    | 0.20    |

Los tratamientos contra el cáncer en la infancia y adolescencia tienden a ser exitosos; los niños más pequeños generalmente tienen mejores expectativas de sobrevivencia a la enfermedad, lo que posiblemente se debe al oportuno diagnóstico y tratamiento. El estar bajo mayor vigilancia para monitorear su desarrollo permite tener mayor posibilidad de una atención rápida ante algún signo de alarma. Con la finalidad de conocer el impacto general del cáncer y estimar la proporción de muertes hospitalarias respecto del total de egresos por esta enfermedad, la tasa de letalidad hospitalaria muestra que en México para 2013, cinco de cada 100 mujeres de 15 a 19 años de edad que egresan del hospital por cáncer, fallecen, siendo la tasa más alta de letalidad hospitalaria entre la población de 0 a 19 años. En contraparte, las mujeres de 5 a 9 años de edad presentan la tasa más baja (2.11); se observa además que a partir de los cinco años, la tasa de letalidad hospitalaria se incrementa con la edad, al pasar de 2.22 a 4.66 egresos por cada 100.

### **Mortalidad**

Pese a que desde 1970 ha habido importantes avances que han logrado disminuir las muertes por cáncer entre la población con menos de 20 años, según datos del INEGI durante 2013, del total de defunciones de esta población, 5.4% se deben a algún tumor y de estas, 86.3% por tumores malignos. Como se muestra en la tabla 2, de cada 100 defunciones por cáncer en la población de 0 a 19 años, 57.1% corresponden a varones mientras que 42.9% a mujeres. Por tipo de cáncer, el de órganos hematopoyéticos presenta la tasa más alta de mortalidad entre la población con menos de 20 años (tres de cada 100 000 personas en esas edades); por sexo, tres de cada 100 000 hombres y dos de cada 100 000 mujeres de este grupo de edad, fallecen por esta causa. En segundo lugar, se encuentra el cáncer de encéfalo y otras partes del sistema nervioso central, con una tasa de mortalidad de 0.66 defunciones por cada 100 000 personas de 0 a 19 años, siendo ligeramente superior en los varones que en las mujeres (0.75 contra 0.57, respectivamente). (Tabla 2)

Tabla 2. Tasa de mortalidad en población de 0 a 19 años por principales tumores malignos, según sexo (2013). Por cada 100 000 habitantes para cada sexo (INEGI 2015)

| <b>Principales tumores malignos</b>                         | <b>Total</b> | <b>Hombres</b> | <b>Mujeres</b> |
|---|--------------|----------------|----------------|
| <b>Órganos hematopoyéticos</b>                              | 2.57         | 2.87           | 2.26           |
| <b>Encéfalo y otras partes del sistema nervioso central</b> | 0.66         | 0.75           | 0.57           |
| <b>Huesos y de los cartílagos articulares</b>               | 0.35         | 0.35           | 0.36           |
| <b>Tejido linfático y afines</b>                            | 0.31         | 0.40           | 0.22           |
| <b>Tumores ovarios/testículos</b>                           | 0.17         | 0.23           | 0.11           |
| <b>Aparato digestivo</b>                                    | 0.17         | 0.22           | 0.12           |

### **Factores de riesgo**

No se conocen cuáles son las causas de la mayoría de los cánceres infantiles. Cerca de 5 por ciento de todos los cánceres en los niños son causados por una mutación hereditaria (una mutación genética que puede transmitirse de padres a hijos). Por ejemplo, 25 a 30 por ciento de los casos de retinoblastoma, un tipo de cáncer del ojo que se presenta principalmente en los niños, son causados por una mutación hereditaria en un gen llamado *RB1*. Sin embargo, el retinoblastoma solo representa el 3 por ciento de todos los cánceres en los niños.

Las mutaciones hereditarias asociadas con ciertos síndromes familiares, como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la anemia de Fanconi, el síndrome de Noonan y el síndrome de von Hippel-Lindau, también aumentan el riesgo de cáncer infantil. (SW, 2009)

Las mutaciones genéticas que causan cáncer también pueden presentarse durante el desarrollo del feto en la matriz. Por ejemplo, uno de cada 100 niños nace con una anomalía genética que aumenta el riesgo de padecer leucemia, aunque solo un niño de 8000 con esa anomalía llega realmente a tener la enfermedad. (Ross JA, 2005)

Los niños con síndrome de Down, una afección genética causada por la presencia de una copia adicional del cromosoma 21, tienen entre 10 y 20 veces más probabilidad de padecer leucemia que los niños que no tienen este síndrome. No obstante, solo una muy pequeña proporción de leucemia infantil está asociada al síndrome de Down.

Se piensa que la mayoría de los cánceres en los niños, así como en los adultos, surgen como resultado de mutaciones en genes que causan un crecimiento celular descontrolado y por último cáncer. En los adultos, estas mutaciones genéticas son a menudo el resultado de la exposición a factores ambientales, como el humo del cigarrillo, el asbesto y la radiación ultravioleta del sol. Sin embargo, ha sido difícil identificar las causas del cáncer infantil, debido en parte a que el cáncer en los niños es poco frecuente, y a que es difícil determinar si el niño pudo haber estado expuesto temprano en su desarrollo.

Muchos estudios han mostrado que la exposición a la radiación ionizante puede dañar el ADN, lo cual puede causar la aparición de la leucemia infantil y posiblemente de otros tipos de cáncer. Por ejemplo, los niños y adolescentes que estuvieron expuestos a la radiación generada por las detonaciones de las bombas atómicas durante la Segunda Guerra Mundial tenían un riesgo elevado de padecer leucemia. (Hsu WL, 2013), y los niños y adultos expuestos a la radiación causada por los accidentes en plantas nucleares tenían un riesgo elevado de cáncer de tiroides. Los niños cuyas madres se hicieron exámenes con rayos X durante el

embarazo (es decir, los niños expuestos antes del nacimiento) y los niños expuestos después del nacimiento a la radiación diagnóstica médica a través de tomografías computarizadas también tienen un mayor riesgo de algunos tipos de cáncer. (Cardis E, 2011)

Los estudios realizados hasta ahora sobre otros posibles factores de riesgo ambientales, como la exposición de los padres a sustancias químicas causantes de cáncer, la exposición prenatal a pesticidas, la exposición en la infancia a agentes infecciosos comunes y vivir cerca de una planta nuclear de electricidad han tenido resultados mixtos. Mientras que algunos estudios han mostrado asociaciones entre estos factores y el riesgo de algunos tipos de cáncer en los niños, otros estudios no han encontrado dichas asociaciones. (L., 2011). No se han observado riesgos mayores de cáncer en los niños de pacientes tratados por cáncer esporádico (un cáncer que no ha sido causado por una mutación hereditaria).

*“En el mundo, la tasa de supervivencia de los enfermos de cáncer varía en función del país, la ciudad e incluso de la institución en que se les prodigan los cuidados, la desigualdad frente al acceso a unos cuidados de calidad es la principal causa de la variación de dicha tasa”.* Dr Ketayun A. Dinshaw Directora, Tata Memorial Centre Mumbai, India.

## **Tratamiento**

Hay muchos tipos de tratamiento para el cáncer. Los tipos de tratamiento que recibe un niño con cáncer dependerán del tipo de cáncer y de lo avanzado que esté. Los tratamientos comunes son: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y trasplante de células madre. (NCI, 2017)

La aplicación actual de la cirugía en el cáncer infantil no se limita al tratamiento de los tumores sólidos, sino que, además, es fundamental en el diagnóstico y el tratamiento de soporte de los tumores pediátricos.

Los protocolos actuales de quimioterapia incluyen la asociación de diferentes agentes quimioterápicos. El objetivo de la investigación de nuevas terapias en el tratamiento del cáncer infantil es mejorar la supervivencia de los pacientes minimizando la toxicidad de los fármacos.

La radioterapia se emplea asociada a la quimioterapia y cirugía en el tratamiento de numerosos tumores pediátricos. Su principal inconveniente son sus efectos a largo plazo.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos puede considerarse un procedimiento habitual, tanto en el tratamiento de enfermedades hematológicas como en el de tumores sólidos. (NCI, 2017)

El tratamiento del cáncer infantil tiene un doble objetivo, conseguir la curación del paciente con mínimos efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo. El tratamiento multimodal del cáncer, asociando cirugía y radioterapia para conseguir el control local de la enfermedad y la quimioterapia para erradicar la enfermedad sistémica constituye, en la actualidad, la base del tratamiento de la mayoría de los tumores sólidos infantiles. Los avances realizados en el tratamiento de los tumores infantiles se deben, principalmente, a los estudios y ensayos clínicos realizados por los distintos grupos cooperativos multidisciplinarios, junto con los mejores conocimientos de farmacodinamia, farmacocinética y resistencia a fármacos y la investigación de nuevos agentes terapéuticos. (NCI, 2017)

Desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas en la década de los 40, el pronóstico de los pacientes pediátricos diagnosticados de cáncer ha mejorado de forma significativa. Los protocolos de tratamiento en la mayoría de los tumores pediátricos se basan en la administración simultánea de múltiples citostáticos con distintos mecanismos de acción a la máxima dosis tolerada, lo que se conoce como quimioterapia combinada. Aun así, la toxicidad asociada a estos fármacos es considerable, por lo que las terapias de soporte, como: la administración de factores de crecimiento, las transfusiones de hemoderivados o el rescate con progenitores hematopoyéticos, constituyen un pilar fundamental en el manejo de estos

pacientes. Con la quimioterapia combinada se administran, de forma simultánea y secuencial, asociaciones de agentes citotóxicos con diferentes mecanismos de acción en intervalos de tiempo adecuados. En comparación con las pautas de tratamiento basadas en la administración de un único fármaco, la combinación de distintos medicamentos ha permitido aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de su enfermedad y prolonga la duración de la misma. El objetivo de la administración secuencial de varios quimioterápicos es vencer la resistencia de las células tumorales a los fármacos aislados, resistencia que se ha observado hasta en un 50% de los tumores recién diagnosticados. Resulta imposible predecir si un determinado tumor responderá a un citostático específico; por ello, la asociación de varios fármacos aumenta las probabilidades de respuesta tumoral, retrasando la aparición de resistencias adquiridas a quimioterápicos. Los fármacos seleccionados deben presentar actividad individual frente al tumor específico, escasa superposición de efectos tóxicos y actividad sinérgica o aditiva, es decir, que no presenten resistencias cruzadas. De acuerdo al momento de administración de la quimioterapia en el conjunto del tratamiento, se denomina ésta de tres modos:

- Quimioterapia adyuvante: consiste en administrar quimioterapia sistémica tras el control local del tumor primario mediante cirugía y/o radioterapia en pacientes con alto riesgo de recaída, como los que presentan tumores de gran volumen. La finalidad es eliminar la enfermedad microscópica presente al diagnóstico que no se elimina con el tratamiento convencional. Se ha demostrado eficaz en los tumores pediátricos más frecuentes, incluyendo: el tumor de Wilms, los linfomas, el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma y el rhabdomyosarcoma. (S. Fernández-Plaza, 2012)
- Quimioterapia neoadyuvante: La administración de quimioterapia como tratamiento inicial en tumores localmente avanzados se conoce como quimioterapia neoadyuvante. Favorece el control local de la enfermedad, ya que reduce el tamaño del tumor y facilita el tratamiento quirúrgico/ radioterápico posterior; también, disminuye las posibilidades de complicaciones derivadas de

estos procedimientos, como hemorragias o diseminación tumoral intraoperatoria. Además, permite valorar la respuesta histológica del tumor al tratamiento inicial y proporciona tratamiento precoz de la enfermedad microscópica metastásica. (S. Fernández-Plaza, 2012)

- Quimioterapia de rescate: El fracaso de los protocolos de terapia combinada reduce las posibilidades de éxito en el tratamiento del tumor. En caso de recidiva de la enfermedad, se debe emplear una segunda línea de tratamiento, compuesta por fármacos con diferente mecanismo de acción a los empleados con anterioridad. Este tipo de tratamiento tiene como objetivo obtener una nueva remisión completa de la enfermedad. Los esquemas de quimioterapia encaminados a erradicar de nuevo la enfermedad se conocen con el nombre de quimioterapias de rescate. Los resultados terapéuticos de este tipo de tratamientos son peores de modo general a los obtenidos con los esquemas iniciales. (S. Fernández-Plaza, 2012)

Algunos tipos de cáncer, a pesar de ser diseminados, como las leucemias y los linfomas en los niños o el seminoma testicular, tienen tasas de curación elevadas si se tratan adecuadamente. (GLOBOCAN, Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)

La vigilancia de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM's) en los pacientes que se diagnostican con algún tipo de Cáncer es un aspecto que no se le ha tomado la debida importancia, si se toman en cuenta las características específicas de este grupo de población. En el presente trabajo se hace ver la necesidad de contar con un sistema que permita monitorizar constantemente el comportamiento de los medicamentos oncológicos en cuanto a Reacciones Adversas, principalmente en la población pediátrica.

### **Rabdomiosarcoma**

Los sarcomas de tejidos blandos son neoplasias malignas que se originan del mesénquima primitivo (mesoderma), incluye a las neoplasias del músculo (estriado y liso), tejido conectivo (fibroso, adiposo), tejidos de soporte (sinovial,



fascia) y tejido vascular (vasos sanguíneos y linfáticos). Estos tumores pueden surgir en cualquier parte del cuerpo, los sitios más frecuentes de presentación son las extremidades, la región de cabeza, cuello y tracto genitourinario.

Aunque el tumor derivado del mesénquima primitivo y se cree que su origen es en las células musculares primitivas, este tumor se puede presentar en cualquier parte del cuerpo con excepción del hueso.

### **Factores de riesgo (Gurney JG)**

El Rabdomiosarcoma representa más de la mitad de los casos de Sarcomas de tejidos blandos de la infancia y la adolescencia, la gran mayoría de estos tumores se presenta de forma esporádica y su fisiopatogenia es aún desconocida.

Este grupo de tumores se ha asociado con factores ambientales como la radiación ionizante, agentes químicos y algunos virus oncogénicos. También existe una predisposición genética, sin embargo, es poco frecuente.

Algunos de los factores genéticos que condicionan la aparición de rabdomiosarcoma son:

- Síndrome de susceptibilidad al cáncer de Li-Fraumeni (con mutaciones de la línea germinal en TP53)
- Blastoma pleuropulmonar (con mutaciones en DICER1).
- Neurofibromatosis tipo I.
- Síndrome de Costello (con mutaciones de la línea germinal en HRAS).
- Síndrome Beckwith-Wiedemann (por lo común relacionado con el tumor de Wilms y el hepatoblastoma).
- Síndrome de Noonan.

El peso alto al nacer y el tamaño grande en relación con la edad gestacional se vinculan con un aumento de incidencia de rabdomiosarcoma embrionario.

## **Epidemiología.**

El Rbdomiosarcoma es el tumor maligno más frecuente de los tejidos blandos. Representa aproximadamente el 3.5% de todos los cánceres en niños de 0 y 14 años y el 2% aproximadamente en adolescentes entre 15-19 años.

En México la frecuencia de cáncer no está bien establecida ya que se carece de un registro nacional de neoplasias. Sin embargo se ha encontrado que los Sarcomas de tejidos blandos representa el 5.5% de las neoplasias en población pediátrica mexicana

Se presenta entre los 2-4 años y entre los 12-16 años de edad. Sin embargo, cerca del 80% de los casos se diagnostica a los 14 años de edad. Este se presenta con mayor frecuencia en hombres. En cuanto a la raza, es más frecuente se presenten en los pacientes blancos en comparación con los de raza negra.

## **Características histológicas**

Se divide en tres tipos histológicos: alveolar, embrionario y pleomórfico. (Tabla 3)

El más frecuente es la variedad embrionaria (60-70% de los casos), dentro de esta clasificación están dos subtipos que es la botroide y la fusocelular. Estas se asocian a un pronóstico favorable. (Tabla 3)

La variedad pleomórfica se presenta principalmente en adultos.

Tabla 3. Características de los distintos tipos histológicos del Rbdomiosarcoma

| <b>Subtipo</b>     | <b>Sitios de presentación</b>  | <b>Características</b>  |
|--------------------|--|---|
| <b>Embrionario</b> | Por lo general, los tumores con características histológicas embrionarias surgen en la región de la cabeza y el cuello, o en el aparato genitourinario, aunque se presentan en cualquier sitio primario. | Predomina en los varones (proporción hombre a mujer, 1,5). La incidencia máxima se presenta desde 0 a 4 años de edad, con alrededor de 4 casos por millón de niños; la tasa es menor en adolescentes: aproximadamente 1,5 casos por millón de adolescentes. |
| <b>Alveolar</b>    | Este subtipo se observa con mayor frecuencia en pacientes con sitios primarios que comprometen las extremidades, el tronco y la región del perineo o perianal.   | No varía por sexo y es constante entre los 0 a 19 años, con aproximadamente 1 caso por millón de niños y adolescentes.  |
| <b>Otros</b>       | Se presenta principalmente en los adultos de 30 a 50 años, se relaciona con un pronóstico más precario.  | Los subtipos celulares pleomórfico o anaplásico, mixto y de células fusiformes agrupan a menos de 2 % de los niños con rbdomiosarcoma   |

### Sitios de presentación

Los sitios más frecuentes de presentación del rbdomiosarcoma son la cabeza y el cuello, extremidades, tracto genitourinario. Sin embargo, se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo incluyendo tronco, abdomen entre otros. (Tabla 4)

Tabla 4. Sitios de presentación del Rbdomiosarcoma

| <b>% Incidencia</b>                                     | <b>Sitios de presentación</b>   |
|---|---|
| <b>Región cabeza y cuello</b>                           |   |
| <b>40% de los casos se presentan en cabeza y cuello</b> | 25% en la órbita o conjuntiva<br>50% en sitios parameníngeos (senos paranasales, fosa infratemporal/pterigopalatina, nasofaringe, oído medio y orofaringe)<br>25% no orbita no parameníngeo |
| <b>Genitourinario</b>                                   |   |
| <b>23% de estos tumores</b>                             | Se presentan con mayor frecuencia en próstata y vejiga, y en menor proporción vagina y en región paratesticular.  |
| <b>Extremidades</b>                                     |   |
| <b>Constituyen el 20% de los rbdomiosarcomas</b>        | 75% de estos corresponden a histología alveolar   |

### **Tratamiento**

Fundamentalmente es tratamiento multidisciplinario que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Como en otros tumores la quimioterapia sistemática es empleada para el tratamiento de metástasis o como una forma de prevenir la progresión. Así mismo tiene como objetivo la disminución del volumen del tumor inicial para hacerla resecable quirúrgicamente sin comprometer órganos vitales (quimioterapia neoadyuvante).

Para el tratamiento se deberá tomar en cuenta los factores de riesgo más importantes en los pacientes, los cuales son la etapa, el grupo clínico, el sitio, el tamaño, la histología, la presencia o no metástasis o ganglios, así como la edad. Debido a lo heterogéneo de estos tumores, para un mejor estudio y tratamiento de estos tumores fue necesaria la creación de grupos multiinstitucionales que consiguieran mejorar el pronóstico y disminuir las secuelas del tratamiento. Así, se formaron dos grandes grupos cooperativos: el Intergrupo para el Estudio del Rbdomiosarcoma (IRS), el Estudio Alemán Multicéntrico (CWS) y el estudio cooperativo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (MMT). Con la formación de estos grupos se pudo obtener información que llevó a la mejora de las tasas de curación de 25% en 1970 hasta 70% en 1991.

El grupo del IRS reportó sus primeros resultados en 1988. Se incluyeron 686 pacientes menores de 21 años. El tratamiento propuesto fue vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida con variaciones al agregar doxorrubicina, radioterapia o administrar la quimioterapia en pulsos. La sobrevida libre de evento para toda la cohorte fue de 55%. Se concluyó que no había mejoría significativa al incluir radioterapia en los pacientes con grupo clínico I tratados con VAC o de administrar ciclofosfamida a bajas dosis por vía oral en aquellos con grupo II o al agregar doxorrubicina a los del grupo III y IV. (Maurer HM B. M., 1988)

El IRS II estudio 999 pacientes elegibles, se concluyó que la ciclofosfamida no contribuía a mejorar la sobrevida de los pacientes en grupo clínico I y II, la quimioterapia administrada en pulsos repetitivos aumentó la sobrevida en pacientes del grupo III pero no del IV, la doxorrubicina no fue superior a la actinomicina D y estuvo asociada con toxicidad fatal, la radioterapia fue estandarizada para aquellos con sitios parameningeos. Se alcanzó una sobrevida libre de evento para toda la cohorte de 63%. (Maurer HM G. E., 1993)

El estudio III mostró una mejora en la sobrevida libre de progresión de 65% contra 55% obtenido en el II. La mayor parte de la mejoría se debió a que los pacientes con características de alto riesgo aumentaron su sobrevida de 74% contra 58%. Se obtuvo también mejoría en los pacientes con enfermedad localizada en

cualquier sitio primario, pero no se observó ninguna mejora en los pacientes con enfermedad metastásica. Se identificó que los tumores de órbita y los genitourinarios no primarios de vejiga ni próstata como sitios de buen pronóstico. Una aportación importante del IRS III fue que el uso de regímenes con doxorubicina disminuyó el mal pronóstico de los pacientes con histología alveolar y la mejora de la supervivencia en algunos pacientes con histología favorable. (Crist W, 1995)

El objetivo principal del estudio IRS IV fue evaluar de forma comparativa la eficacia de ifosfamida y etopósido además de evaluar la radiación hiperfraccionada contra la radioterapia convencional buscando mejorar el control local y disminuir las secuelas a largo plazo (Donaldson SS). Para esta evaluación se realizó un estudio comparativo que dividió a los pacientes en tres grupos según el esquema de quimioterapia: VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida), VIE (vincristina, ifosfamida, etopósido) y VAI (vincristina, actinomicina D e ifosfamida); además de cirugía y en algunos casos radioterapia. Se concluyó que los tres esquemas fueron igualmente efectivos para los pacientes con enfermedad local o regional y más efectivos para los tumores de histología embrionaria que los esquemas utilizados previamente en IRS I a III. También se concluyó que los pacientes con tumores embrionarios paratesticulares grupo 1 y todos aquellos con tumores de órbita o párpado del grupo ½ pueden ser curados con el empleo de Vincristina y Actinomicina D con radioterapia. (Crist WM, 2001)

Los fármacos empleados en el tratamiento del Rabdomiosarcoma son Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Cisplatino. A continuación se describirán algunas características de estos fármacos, igualmente al final de este trabajo (Anexo 1) se presentan los sistemas de alerta para el tratamiento de Rabdomiosarcoma.

Vincristina.

Pertenece al grupo de los alcaloides de la vinca. Los cuales son bases nitrogenadas semisintéticas que son derivadas de la planta *Catharanthus roseus*.

Su mecanismo de acción lo ejerce a través de alterar los microtúbulos que componen el aparato del huso mitótico, facilitando el arresto en metafase en las células en división. Debido a que los microtúbulos están involucrados en muchas funciones no mitóticas como la quimiotaxis, transporte intracelular, procesos secretores y transmisión de señales por receptores puede afectar a células neoplásicas y no neoplásicas en las fases G1 y S del ciclo celular además de la mitosis (Ilustración 6).

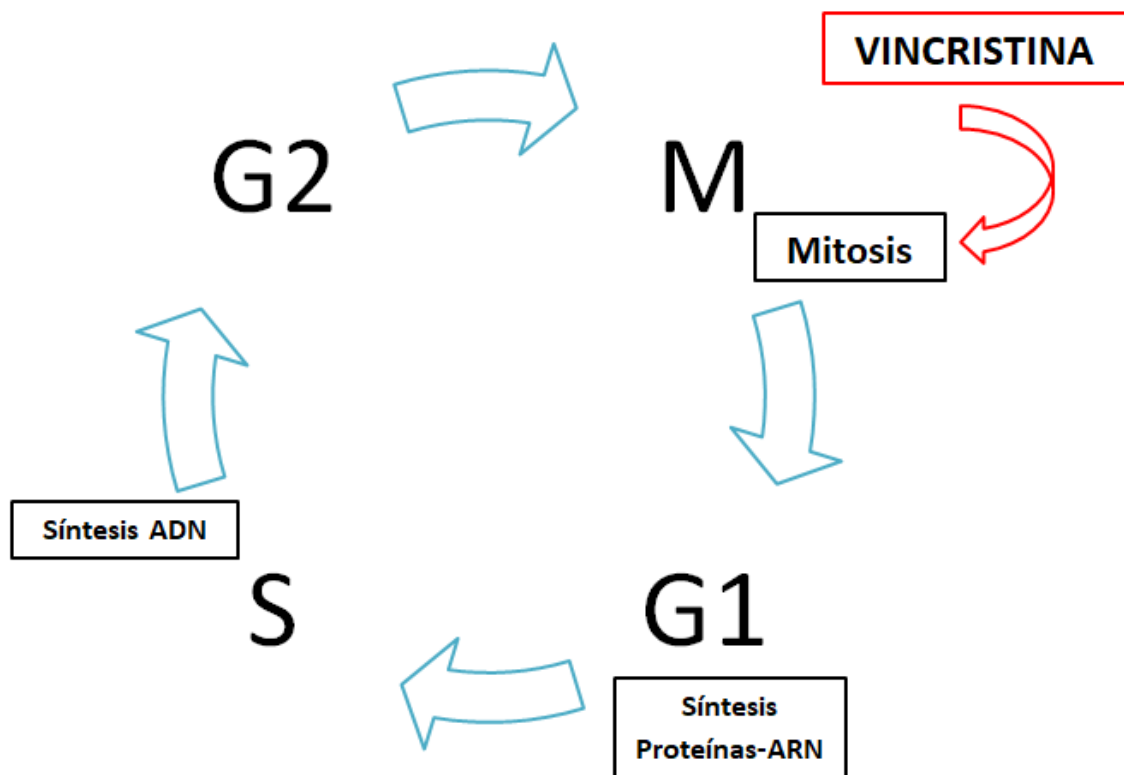


Ilustración 6. Mecanismo acción Vincristina

La información reportada del comportamiento farmacológico de la vincristina es la siguiente, después de una dosis intravenosa en bolo, las concentraciones plasmáticas máximas van de 0.1 a 0.5 micromoles. La disposición en el plasma es trifásica, con una vida media alfa menor a 5 minutos, una vida media beta de 55 minutos y una vida media gama de 23 a 85 horas. Su volumen de distribución es de 8.4 a 3.2 L/kg. Se liga en un 50 a 75% a las proteínas plasmáticas. La vincristina es metabolizada primariamente en el hígado y excretada en las evacuaciones. El metabolismo hepático es mediado principalmente por el citocromo P-450 CYP3A, los metabolitos aparecen rápidamente en la bilis, con sólo el 46.5% de vincristina no metabolizada presente a dos horas. La vincristina tiene la vida media más larga y la depuración más baja de los fármacos alcaloides de la vinca, lo que le da un riesgo mayor para producir neurotoxicidad. La neurotoxicidad periférica es la principal toxicidad de la Vincristina y es la limitante de dosis. Es acumulativa y su gravedad está relacionada con la dosis total y la duración de la terapia.

#### Actinomicina D.

La actinomicina D o Dactinomicina pertenece al grupo de los antibióticos con efecto antitumoral derivado de *Streptomyces*. Su estructura química le permite intercalarse entre los pares de bases de DNA con preferencia por la guanina (Povik LF, 1991). Esta unión al DNA resulta en inhibición del DNA y la síntesis de proteínas (Bowen D). También se ha demostrado que la dactinomicina puede ser activado al estado de radical libre y puede participar en reacciones de donación de radicales libres (Ilustración 7) (Cooper HL).

La toxicidad de la actinomicina D puede ocasionar mielosupresión que puede ser grave, principalmente afectando a los leucocitos (E.). La náusea, vómito, alopecia y mucositis son efectos comunes. La función hepática puede ser comprometida en uso prolongado de actinomicina D. Las reacciones en piel pueden manifestarse como edema, induración, comezón, dolor y eritema. Al extravasarse, puede ocasionar lesión vesicante de piel y tejido subcutáneo. Estas toxicidades son



especialmente exacerbadas en áreas previamente radiadas, aun meses después de haber concluido la radioterapia.

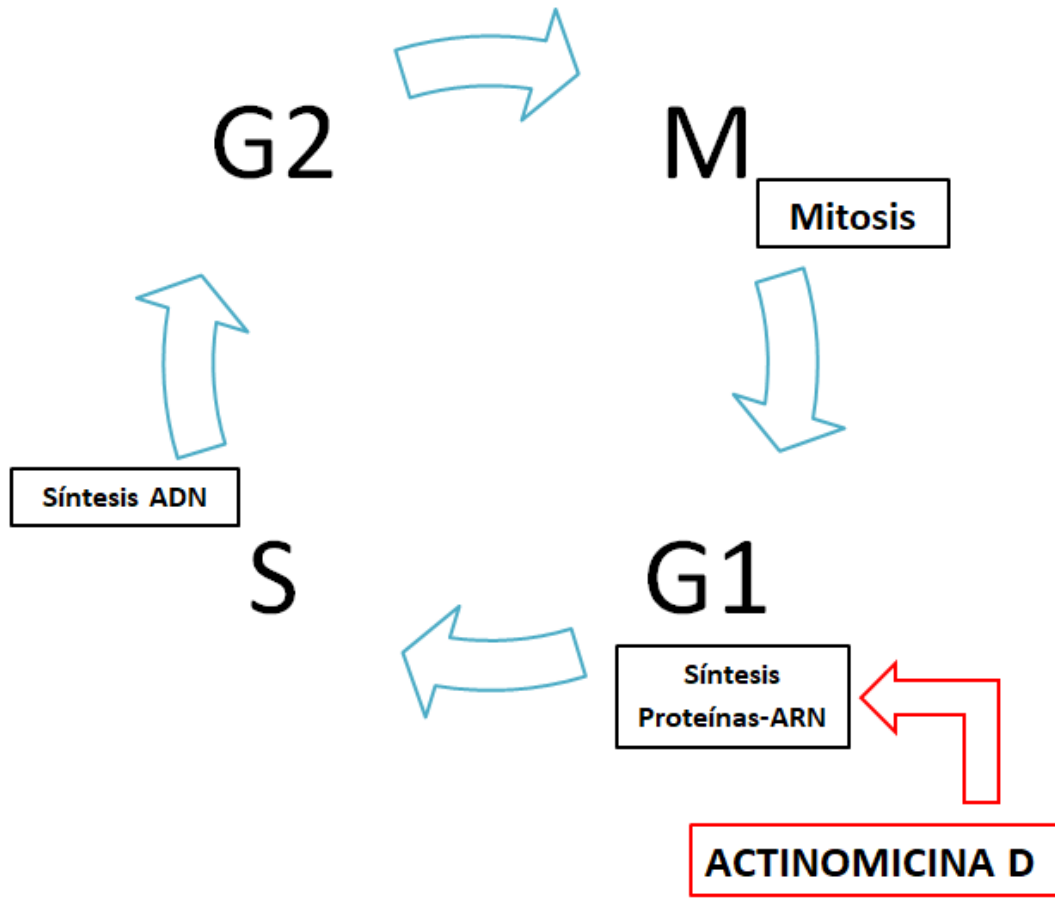


Ilustración 7. Mecanismo de acción Actinomicina D

Ciclofosfamida.

Es un fármaco antineoplásico que pertenece a los agentes alquilantes del DNA subgrupo de las mostazas nitrogenadas.

Es un profármaco inactivo, se activa por los citocromos P-450 hepáticos por oxidación microsomal. Las concentraciones plasmáticas de ciclofosfamida se incrementan de forma lineal con la dosis parenteral. La vida media de eliminación es de 108 a 906 minutos. El tratamiento con fenobarbital puede aumentar el metabolismo de la ciclofosfamida, resultando en una vida media más corta. Los

pacientes obesos pueden tener un aclaramiento más lento de la ciclofosfamida. La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión. El nadir de los glóbulos blancos usualmente ocurre entre el día 9 y 15, con recuperación al día 21. La náusea y el vómito suelen presentarse 4 a 8 horas después de finalizada la administración. Puede presentarse un efecto antidiurético similar al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La cistitis hemorrágica es debida a la acroleína y puede ser prevenida mediante el uso de hiperhidratación y mesna.

Es de suma importancia que previo a la administración de la quimioterapia se revise el estado de salud actual del paciente para determinar que sus condiciones clínicas permiten la administración de la quimioterapia. Como regla general, se deberá contar con los siguientes exámenes de laboratorio en los parámetros requeridos para la administración de quimioterapia: Biometría hemática, pruebas de función renal y pruebas de función hepática, ya que de lo contrario se deberá realizar un ajuste en la medicación, o bien suspender el tratamiento hasta mejorar el estado del paciente.

## **Farmacovigilancia**

Se define **farmacovigilancia** como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

La llamada explosión farmacológica después de la segunda guerra mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inevitablemente a la muerte o a una grave incapacidad.

El desastre de la Talidomida a comienzos de la década de los sesenta, cambió en forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica. Se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se comenzó a exigir ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización. La OMS creó a nivel internacional, el programa de Farmacovigilancia que fue definido como la "disciplina que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes". (NOM-220, 2017)

La Farmacovigilancia nace como disciplina orientada a la evaluación del uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus Reacciones Adversas.

En algunos países del mundo existe Farmacovigilancia como tal, utilizando información generada por Centros de Farmacovigilancia, en otros, la meta es llegar a establecer Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia.

Todo medicamento nuevo introducido al mercado se evalúa tomando en cuenta tanto sus ventajas como sus desventajas, siendo preocupación primordial su eficacia y seguridad, la relación riesgo/beneficio con respecto a la indicación terapéutica y que el producto presente un interés terapéutico real y suficiente para justificar su uso. (NOM-220, 2017)

El reemplazo de una especialidad medicinal prescrita (basados en investigaciones y ensayos que se refieren a una población y no a cada individuo en particular), por otro medicamento que sea intercambiable, introduce la posibilidad de que se produzcan variaciones significativas en determinados grupos poblacionales y en individuos determinados. En algunos casos, estas variaciones pueden atribuirse a reacciones idiosincrásicas. Las diferencias de comportamiento clínico puede deberse a deficiencias de calidad y no necesariamente al principio activo o a sus excipientes en sí. Actualmente, los médicos se encuentran sorprendidos porque el uso de fármacos con mayor poder terapéutico está produciendo una gran variedad de condiciones enfermizas que no se pueden planear, son inesperadas y en ocasiones imposibles de evitar. Diversos autores realizaron un estudio para analizar las causas de admisión de pacientes a los hospitales y los resultados indican que del 1 al 15% en algunos casos y del 10 al 18% en otros, determinan que los pacientes que ingresan a un hospital, lo hacen como resultado de una reacción adversa o la manifiestan durante su estancia hospitalaria. Además, parece ser que la manifestación de una reacción adversa es la causa de una de cada 40 consultas en la práctica general. (COFEPRIS. , 2014)

La vigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización por un número considerablemente mayor de personas a las que participan en los ensayos clínicos y por núcleos de población diferentes (por ejemplo: grupos de riesgo como niños y ancianos, poblaciones sometidas a condiciones diferentes de calidad de vida, etc.), son un componente importante de las acciones a cargo de los organismos reguladores de los insumos. Una Farmacovigilancia efectiva puede ser capaz de detectar, oportunamente, problemas potenciales entre productos intercambiables. (COFEPRIS. , 2014)

La existencia de un soporte reglamentario sólido sienta las bases de una filosofía nacional en materia de seguridad farmacéutica y de la confianza que los pacientes depositan en los medicamentos. Para ser eficaces, los organismos de reglamentación farmacéutica deben tener competencias que trasciendan la

aprobación de nuevos medicamentos para englobar un conjunto más amplio de temas vinculados a la seguridad farmacéutica, a saber:

- Los ensayos clínicos;
- La seguridad de los medicamentos complementarios y tradicionales, las vacunas y los medicamentos biológicos;
- El establecimiento de canales de comunicación entre todas las partes interesadas que permitan a éstas funcionar de manera eficaz y ética, sobre todo en tiempos de crisis.

Para alcanzar sus fines respectivos, los programas de farmacovigilancia y los organismos de reglamentación farmacéutica deben apoyarse mutuamente. Por un lado, los primeros tienen que mantener estrechos vínculos con los segundos para asegurarse de que estén bien informados sobre cuestiones relativas a la seguridad farmacéutica en la práctica clínica cotidiana, bien porque sean importantes para futuras medidas reglamentarias o porque respondan a las preocupaciones que puedan surgir en la opinión pública. Por otro lado, los organismos de reglamentación deben entender la función capital y especializada que corresponde a la farmacovigilancia para garantizar en todo momento la seguridad de los medicamentos.

El control de la seguridad de los medicamentos de uso cotidiano debería ser parte integrante de la práctica clínica. La medida en que el personal clínico está informado de los principios de la farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria. La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; el intercambio de información entre centros nacionales de farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios; y la existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno y la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en una mejor atención al paciente. En este sentido, la circulación y el intercambio sistemáticos de información colocan a los programas nacionales de farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir

fisuras en nuestro conocimiento de las enfermedades inducidas por medicamentos.

Desde el punto de vista de los expertos no basta con disponer de pruebas satisfactorias del nivel de seguridad que ofrece un fármaco determinado. Igual de importante resulta la idea que los pacientes se informen de los peligros derivados de los medicamentos. ¿Cuál es el nivel suficiente de seguridad? ¿Qué riesgos son aceptables? Se trata de dos interrogantes fundamentales que todo proveedor de medicamentos debe plantearse en sus relaciones con los pacientes. La industria farmacéutica, los gobiernos y el personal que dispensa atención de salud tienen el deber de cimentar la confianza pública dando a conocer con eficacia los riesgos existentes, para lo cual es preciso haber estudiado y entendido perfectamente la mentalidad de los pacientes.

En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos.

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- Reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento.
- Evaluar los peligros.
- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

Por mediación de un Comité Consultivo, la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica. El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones

coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país. (OMS., 2004.)

## **Farmacovigilancia en México**

En nuestro país en 1995 se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia y en julio de 1998, México se integró al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, el 04 de agosto se reconoce como país asociado y para el 04 de diciembre se convierte en el país miembro número 54 del citado Organismo Mundial.

A partir de entonces se comenzó a preparar el marco legal sobre el cual se apoya actualmente la actividad de la farmacovigilancia.

1. Artículo 58 Frac. V bis de la Ley General de Salud (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997): “información a las autoridades sanitarias acerca de reacciones adversas por el uso de los medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos”.

2. Artículo 38 del Reglamento de Insumos para la Salud (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998): “Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de estos, las notificaciones por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por organismos sanitarios internacionales deberán hacerse de conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos.”

3. Artículo 131 del Reglamento de Insumos para la Salud (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998): “Podrán importar insumos registrados para su comercialización las personas que cuenten con instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y garanticen el control de su

calidad y farmacovigilancia de acuerdo a los requisitos establecidos en la norma correspondiente.”

4. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia (publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de julio 2017). Entró en vigor el 19 de julio de 2017 que junto con la Ley General de Salud y el reglamento de insumos para la salud sustentan el marco normativo en que se lleva el Programa Nacional y sus logros ya que esta norma establece como elemento central la notificación de las sospechas de reacciones adversas en forma obligatoria. (SECRETARÍA DE SALUD, 2017)

En México el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) que forma parte la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos por parte de los profesionales de la salud y laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información. (COFEPRIS, 2014.)

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

### **Reacciones adversas a medicamentos (OMS, 2004)**

La OMS define la reacción adversa a un medicamento como... “cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis comúnmente empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica”. (OMS., 2004.)

Las reacciones adversas son clasificadas de acuerdo a la OMS de la siguiente manera (Tabla 5):



Tabla 5. Clasificación de las Reacciones Adversas a medicamentos de acuerdo a la OMS

| Reacción            |                            | Características   |
|---------------------|----------------------------|---|
| <b>Tipo I o A</b>   | Dosis dependiente          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunes, presentan alta incidencia</li> <li>• Relacionadas con la acción farmacológica del medicamento sospechoso</li> <li>• Predecibles</li> <li>• Se pueden manejar mediante la disminución de la dosis o el retiro del medicamento.</li> <li>• Baja mortalidad</li> </ul>   |
| <b>Tipo II o B</b>  | Dosis independiente        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja incidencia</li> <li>• No están relacionadas con la acción farmacológica del medicamento sospechoso</li> <li>• Se encuentran relacionadas principalmente con una respuesta inmunológica.</li> <li>• Impredecibles</li> <li>• Su manejo se basa en el retiro de la medicación y procurar evitar su administración en el futuro.</li> <li>• Alta mortalidad</li> </ul> |
| <b>Tipo III o C</b> | Dosis y tiempo dependiente | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja incidencia</li> <li>• Se encuentran relacionadas con el tiempo de la administración, porque son debidas ya sea, a la acumulación de la dosis o de los efectos</li> <li>• Su manejo se basa en la disminución de la dosis o el retiro del medicamento.</li> </ul>  |

|                    |                          |   |
|--------------------|--------------------------|---|
| <b>Tipo IV o D</b> | Tiempo dependiente       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja incidencia</li> <li>• Son dosis dependientes</li> <li>• Se manifiesta después de cierto tiempo de la utilización del medicamento</li> <li>• Este tipo de reacciones son intratables.</li> </ul>   |
| <b>Tipo V o E</b>  | Suspensión y abstinencia | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja incidencia</li> <li>• Se manifiesta inmediatamente o poco tiempo después de suspender el medicamento</li> <li>• El manejo en estos casos se recomienda reintroducir el medicamento y retirarlo paulatinamente.</li> </ul>   |
| <b>Tipo VI o F</b> | Falla terapéutica        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunes, presentan alta incidencia</li> <li>• Dosis dependientes</li> <li>• Generalmente causada por problema de calidad o relacionada a interacciones farmacológicas</li> <li>• El manejo de este tipo de reacciones consiste en considerar un reajuste de la dosis o el retiro de la terapia o sustancia interactuante.</li> </ul> |

## Causalidad de las RAM

Con base en la Norma Oficial Mexicana, las sospechas de reacción adversa se clasifican de acuerdo a la causalidad bajo las categorías siguientes (Tabla 6):

Tabla 6. Clasificación de las RAM de acuerdo la Norma Oficial Mexicana.

| Clasificación     | Características  |
|-------------------|--|
| <b>Definitiva</b> | <p>Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del medicamento del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos.</p> <p>La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.</p>  |
| <b>Probable</b>   | <p>La manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.</p> <p>Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Posible</b></p>                    | <p>En este caso, sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.</p> <p>No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.</p>  |
| <p><b>Improbable</b></p>                 | <p>Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otro medicamento.</p> |
| <p><b>Condicional/No clasificada</b></p> | <p>En este caso el evento no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.</p>   |

**No evaluable/  
Inclasificable**

Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

## **Clasificación de la gravedad de las RAM**

Se han establecido cuatro categorías para las RAM de acuerdo a su intensidad o severidad:

**Leve:** cuando no afecta la actividad cotidiana habitual del paciente, no requiere tratamiento.

**Moderada:** cuando perturba o altera la actividad cotidiana habitual del paciente, desaparece con el tratamiento.

**Severa:** cuando impide la actividad cotidiana habitual del paciente, requiere hospitalización o la prolonga.

**Letal:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La quimioterapia antineoplásica ejerce una función primordial en el tratamiento del cáncer infantil. Desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de la leucemia en los años 40, el pronóstico del cáncer en el niño ha mejorado notablemente.

## RESULTADOS

Para la presentación de los resultados obtenidos en este trabajo, se utilizara la metodología SOAP (Subjective-Objective-Assessment-Plan), es decir, el registro y la documentación de datos subjetivos, datos objetivos, su análisis e interpretación del caso en estudio. (NV., 2005)

Se presenta el caso de una paciente pediátrica de 10 años, que cursó con diagnóstico de Rabdomiosarcoma. Recibió distintos tratamientos de quimioterapia con Mostazas Nitrogenadas. Posteriormente presentó datos de toxicidad neurológica por Ifosfamida identificada por presencia de somnolencia, fatiga, excitabilidad, convulsiones y a seguir, la muerte. Enseguida se presenta el resumen de su caso.

**Mayo 2009.** Se trata de paciente femenino de 10 años que inicia con sensación de tinnitus, acude con otorrinolaringólogo quien le realiza extracción de masa de conducto auditivo derecho, la cual es enviada a patología, el resultado del estudio fue benigno. Subsiguiente a esto la paciente presenta otorragia constante, cefalea intermitente, náuseas y vértigo lo cual fue tratado como dispepsia dando tratamiento farmacológico con omeprazol. Posteriormente se agrega a la sintomatología nistagmus en ojo derecho, por lo que deciden realizar una endoscopia y diagnostican gastritis medicamentosa. Debido a la persistencia y agravamiento de los síntomas, se efectúa tomografía de cráneo, encontrándose masa extraña en mastoides, la cual es enviada a patología para ser analizada. Después de estudiar la masa extraña se diagnostica Rabdomiosarcoma embrionario parameningeo.

Tras confirmar el diagnóstico, se inició abordaje terapéutico en la paciente. El esquema farmacológico de elección fue Vincristina, Adriblastina y Ciclofosfamida adicionando Cisplatino y radioterapia, de acuerdo a las dosis establecidas en la bibliografía (ISR III). (Crist W, 1995)

Antes de prescribir el tratamiento se realizaron estudios de control (Biometria hemática, electrólitos séricos, albumina) los cuales no mostraron contraindicación

para iniciar con la quimioterapia. Para poder administrar quimioterapia a un paciente pediátrico, previamente se tiene que corroborar el estado de salud en el que se encuentra, esto es, se debe monitorear que los parámetros de laboratorio se encuentren dentro de los rangos establecidos, de lo contrario será necesario detener el tratamiento para mejorar las condiciones del paciente, y así evitar sufra de reacciones adversas severas por la administración del agente quimioterapéutico.

Tabla 7. Resultados de laboratorio obtenidos antes del inicio del tratamiento quimioterapéutico (Mayo 2009)

| <b>Parámetro (valores de referencia)</b>       | <b>Niveles en el Paciente (antes de recibir el tratamiento)</b> |
|--|---|
| Creatinina (0,3-0,7 mg/dl)                     | 0.5   |
| BUN (6-20 mg/dl)                               | 3   |
| Albumina: 5-19 años 4-5,3 g/dl                 | 4   |
| Hemoglobina 10.7-16 g/dL                       | 12.8  |
| Neutrófilos                                    | 4.5   |
| Leucocitos 4.500-13.500 Leucos/mm <sup>3</sup> | 7.3   |
| Plaquetas 150.000-400.000/mm <sup>3</sup>      | 503   |
| Sodio mEq/L                                    | 140   |

Al no existir contraindicación alguna para la administración de la terapia se inicia esquema de quimioterapia (Tabla 7). Para el segundo día de tratamiento se observa descontrol en los electrolitos séricos, en especial el sodio (117-124 mEq/L), a pesar de ello se decidió continuar con el esquema establecido.

Tras el tercer día de tratamiento la paciente presenta una crisis tónica generalizada con duración de 1 minuto aproximadamente, caracterizada por supravversión de la mirada, y postura tónica generalizada de 1 minuto de duración y periodo postictal de 15 a 20 minutos; motivo por lo que se decide pasar a la paciente a la unidad de Terapia Intensiva Pediátrica e iniciar manejo farmacológico con: Fenitoina para el tratamiento de las crisis convulsivas, reposición de electrolitos en solución de base para corregir el descontrol



electrolítico, y por parte de nefrología se inicia Hidrocortisona buscando un efecto mineralocorticoide, tras lo cual presenta adecuada respuesta, y mejoría notable en los valores de laboratorio. (Gráfico 1)

Tabla 8. Resultados de laboratorio obtenidos durante el tratamiento

| <b>Parámetro (niveles recomendados)</b>        | <b>Niveles del Paciente (al inicio del tratamiento)</b> | <b>Niveles del Paciente (después de 3 días de recibir el tratamiento)</b> |
|--|---|---|
| Creatinina (0,3-0,7 mg/dl)                     | 0.5   | 0.4   |
| BUN (6-20 mg/dl)                               | 3   | 4   |
| Albumina: 5-19 años 4-5,3 g/dl                 | 4   | No Reportado  |
| Hemoglobina 10.7-16 g/dL                       | 12.8  | 10.6  |
| Neutrófilos 4-12                               | 4.5   | 13.2  |
| Leucocitos 4.500-13.500 Leucos/mm <sup>3</sup> | 7.3   | 15  |
| Plaquetas 150.000-400.000/mm <sup>3</sup>      | 503   | 289   |
| Sodio 137-145 mEq/L                            | 140   | 131<br>127<br>116<br>121  |

Este evento se atribuyó al descontrol en los niveles de sodio que presentó la paciente (tabla 8), el reporte y análisis completo del evento se encuentran en la tabla 9.

Al presentar mejoría en el estado de salud, se decide proseguir con el tratamiento establecido, tomando medidas preventivas que incluían toma diaria de electrolitos y examen rutinario de orina.

Tras la toma de un examen de orina, este arrojó positivo para hemoglobina, pensando que esto pudiera ser efecto adverso de la Ciclofosfamida se decide la administración de MESNA. En la bibliografía está claramente reportado que la ciclofosfamida, se ha asociado a toxicidad mediada por metabolitos tóxicos, debido a que la actividad de CYP3A5 y CYP2B6 presente en el riñón y el hígado, puede producir toxicidad renal a nivel de los túbulos proximales. Ésta se ha limitado con la administración conjunta de mercaptoetilsulfonato (MESNA), el cual reacciona con los metabolitos urotóxicos de la Ciclofosfamida; con la consecuente detoxificación.

Gráfico 1. Comportamiento sodio sérico durante el tratamiento.

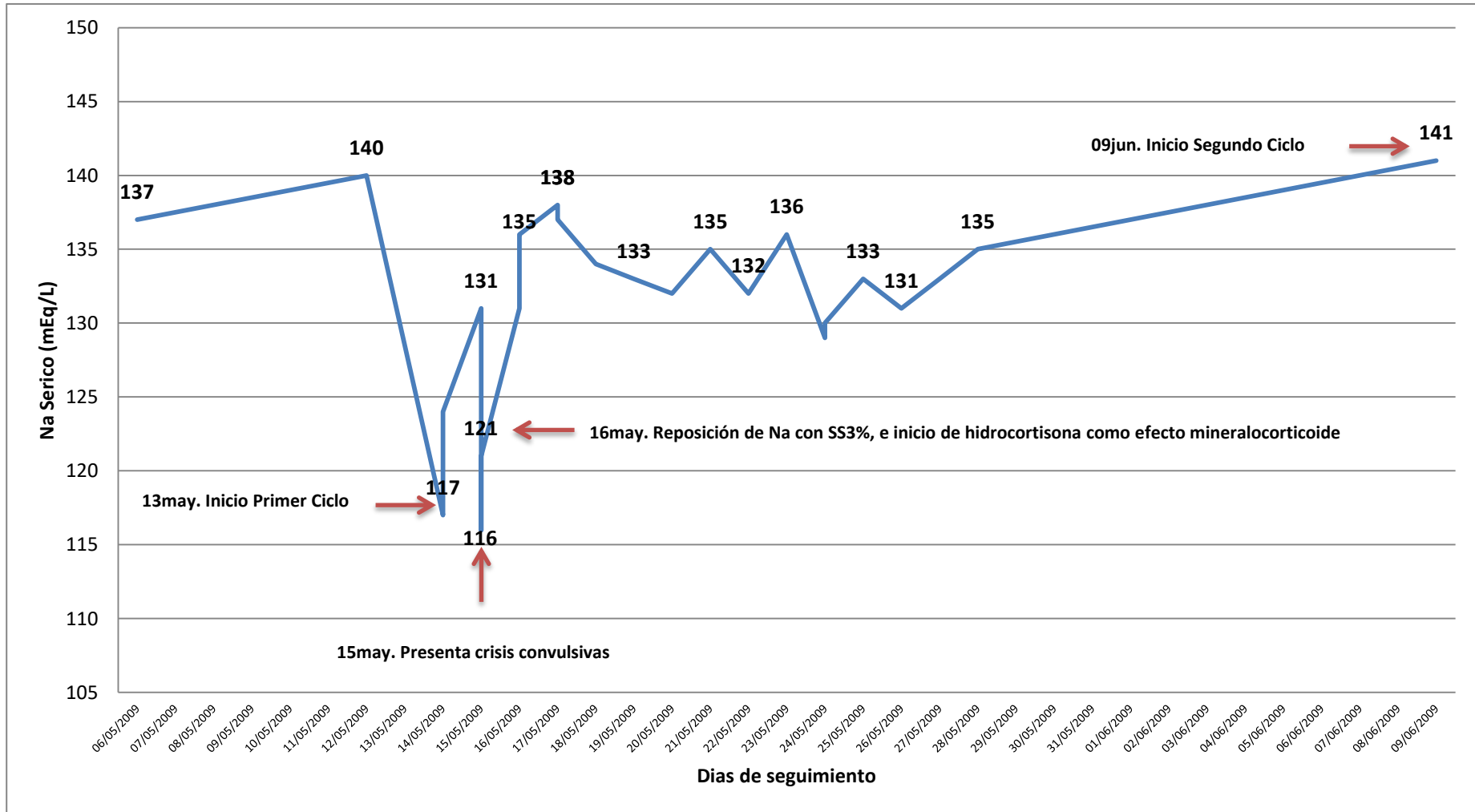


Tabla 9. SOAP eventos convulsivos de la paciente

|          |   |
|----------|---|
| <b>S</b> | Malestar general.   |
| <b>O</b> | <p>La paciente presenta una crisis tónica generalizada con duración de 1 minuto aproximadamente, caracterizada por supravversión de la mirada, y postura tónica generalizada de 1 minuto de duración y periodo postictal de 15 a 20 minutos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cr. 0.4 mg/dL</li> <li>• BUN 3 mg/dL</li> <li>• Albumina NR</li> <li>• Potasio 4.3, 3.9, 3.5, 2.5, 3.0 mEq/L</li> <li>• Sodio 131, 127, 116, 121 mEq/L</li> <li>• Leucocitos 15 Leucos/mm<sup>3</sup></li> <li>• Hemoglobina 10.6 g/dL</li> <li>• Plaquetas 289/mm<sup>3</sup></li> <li>• Neutrofilos 13.2</li> </ul> |
| <b>A</b> | <p>Se pasa a la paciente a la unidad de Terapia Intensiva Pediátrica e inicia manejo farmacológico con Fenitoina para el tratamiento de las crisis convulsivas, con buena tolerancia, no presentando nuevos episodios durante su estancia.</p> <p>Se realizó igualmente corrección de la volemia, y el desequilibrio electrolítico con reposición de sodio intravenoso, medidas tras las cuales presenta adecuada respuesta, y mejoría notable en los valores de laboratorio.</p>   |

Este evento se puede atribuir directamente al descontrol en los niveles de sodio, los cuales presentaron una seria disminución de los valores séricos. En el caso de la paciente, la hiponatremia se asoció con el inicio de quimioterapia, los agentes principalmente relacionados con esta alteración son el cisplatino, la vincristina y la ciclofosfamida. Sin embargo, la incidencia de los casos reportados es mayor para la ciclofosfamida con un 1 al 10% de los pacientes, mientras que para vincristina y cisplatino los reportes son <1%. Los mecanismos mediante los cuales, los fármacos pueden producir una baja en los niveles de sodio son distintos, ya que puede estar asociado bien a secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), en el caso de la vincristina y ciclofosfamida o bien a nefrotoxicidad con daño tubular, como ocurre con el cisplatino.

En la gráfica 1 se muestra el comportamiento del sodio en la paciente a lo largo del tratamiento, claramente se observa el efecto que tuvo la medicación sobre el equilibrio electrolítico en la paciente.

En la bibliografía se encuentran casos reportados en pediatría de daño neurológico secundario a la administración de mostazas nitrogenadas, en los cuales se describen los factores predisponentes para que se presente, los cuales son: hipoalbuminemia menor de 3.3 g/dL, hiponatremia, y disminución en los niveles séricos de creatinina, de los cuales la paciente presentó hiponatremia importante, y los niveles de albumina se encontraban dentro del nivel bajo permisible.

**P**

Corroborar el estado actual de salud en el que se encuentra, esto es, debemos monitorear que los siguientes

parámetros se encuentren dentro de los rangos establecidos, de lo contrario será necesario detener el tratamiento para mejorar las condiciones del paciente

- Función renal
  - ✓ Creatinina 0,3-0,7 mg/dl
  - ✓ BUN (6-20 mg/dl)
  - ✓ Sodio sérico 137-145 mEq/L
- Función hepática
  - ✓ Albumina: <5 años 3,9-5 g/dl. 5-19 años 4-5,3 g/dl
  - ✓ TGO 10-50 U/L
  - ✓ TGP 5-45 U/L
  - ✓ Bilirrubinas 0,2-1 mg/dl
  - ✓ Hemoglobina 10.7-16 g/dL
  - ✓ Neutrófilos
  - ✓ Leucocitos 4.500-13.500 Leucos/mm<sup>3</sup>
  - ✓ Plaquetas 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>

Se recomienda la toma diaria de electrolitos y examen rutinario de orina, para detectar a tiempo alteraciones en el adecuado funcionamiento del riñón. Si estos presentan variaciones, se recomienda detener el tratamiento, hasta restablecer el estado del paciente.

En aquellos casos que los niveles de albumina se encuentren bajos, se recomienda iniciar con aporte de albumina

intravenosa para mejorar la distribución de los fármacos.

Cuando exista descontrol en los niveles de sodio, habrá que realizar reposiciones intravenosas y monitorear continuamente los laboratorios hasta obtener los niveles deseados, de lo contrario es necesario detener el tratamiento.

Al reiniciar el tratamiento es necesario continuar con la hidratación de la paciente antes, durante y después de la administración de la quimioterapia para evitar se presente daño renal secundario a la terapia. En todo momento se deberá tener el control de aporte de líquidos y de los electrolitos séricos, especialmente sodio.

Una vez controlados los episodios de convulsiones se recomienda suspender la terapia con fenitoína, y continuar con el monitoreo del estado neurológico de la paciente, ya que de ser necesario se deberá suspender el tratamiento quimioterapéutico.

Tras estas medidas la paciente presenta mejoría en el estado de salud, concluyendo así el primer esquema del tratamiento.

**Junio 2009.** Después de evaluar a la paciente se inicia segundo ciclo de quimioterapia (Cisplatino, Vincristina, Ciclofosfamida, Mesna) sin embargo durante este ciclo la paciente muestra reacción adversa a Adriamicina manifestada por datos de cardiotoxicidad. (Tabla 11)

Un efecto adverso asociado a administración de antraciclinas es la toxicidad miocárdica, la cual se presenta habitualmente a partir de dosis acumulativas, aunque existen otros factores predisponentes que incrementan el riesgo de padecer este padecimiento con dosis menores, como la edad, siendo este factor el que más influye en la paciente, ya que las diferencias farmacocinéticas la vuelven una paciente más vulnerable al efecto de los fármacos.



Tabla 10. SOAP cardiotoxicidad

|          |  |
|----------|--|
| <b>S</b> | Palpitaciones, agitación, dificultades respiratoria momentánea.  |
| <b>O</b> | Potasio 3.3 mEq/L<br>Sodio 134 mEq/L   |
| <b>A</b> | <p>Se ha reportado que la cardiotoxicidad ocurre en 5 a 10% de los pacientes sometidos a tratamientos con Adriamicina, además existen informes en los que la asociación de antraciclinas y ciclofosfamida aumenta la cardiotoxicidad de las antraciclinas. La cardiotoxicidad constituye el efecto adverso más grave de las antraciclinas. Es poco frecuente, aunque existe mayor riesgo en las niñas y en los menores de 5 años. Se puede presentar con una dosis única o un ciclo de tratamiento, en forma de prolongación del intervalo corregido de QT con riesgo de desarrollar taquicardia ventricular. Dicha alteración suele ser asintomática, presenta un nadir a las 24 horas de administrarse el fármaco y se normaliza progresivamente.</p> <p>La cardiotoxicidad de las antraciclinas se da por la formación de radicales libres centrados en oxígeno, seguida de peroxidación lipídica, daño de membrana y macromoléculas clave y apoptosis de cardiomiocitos se considera actualmente una de las líneas de interpretación de los mecanismos con más sustento experimental. (Chen B, 2007)</p> |

Para disminuir el riesgo de arritmias se recomienda mantener niveles séricos de potasio y magnesio correctos, así como la administración de agentes cardioprotectores como el Dexrazoxano (el cual ejerce cardioprotección al actuar como captador de los iones metálicos).

**P**

Habrá que tomar un electrocardiograma de control al inicio y durante la terapia para evaluar el riesgo de toxicidad cardíaca secundaria.

Obligatoriamente habrá que mantener siempre un monitoreo estrecho de los electrolitos séricos (especialmente Sodio, Potasio y magnesio). En caso de ser necesario deberán realizarse reposiciones en la dieta y/o en cargas intravenosas.

Durante la administración de este mismo ciclo de quimioterapia la paciente también presentó hipersensibilidad a Cisplatino, mostrando eritema en región frontoparietal (el eritema es el enrojecimiento temporal de la cara y el cuello causado por la dilatación de los capilares sanguíneos), oreja y párpados derechos así como ligero dolor al tacto, para lo cual se añade al tratamiento antihistamínicos y analgésicos, con la finalidad de evitar mayores molestias a la paciente. La incidencia de las reacciones de hipersensibilidad a cisplatino es relativamente baja: entre el 1 y el 5%. La mayoría de estas reacciones ocurre a los pocos minutos de iniciar la infusión y tras la administración previa de 6 o más ciclos sin complicaciones. (R. Basu, 2002). Sin embargo, en la paciente la reacción se presentó durante la infusión del tratamiento aun cuando solo tuvo una exposición anterior al platino.

Recordando que las reacciones alérgicas a medicamentos o tipo B, pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune y que además se presentan cuando ha existido un contacto previo con el fármaco implicado (continuo o intermitente) que causa la sensibilización del paciente, si a ello sumamos que por motivos mal conocidos, las mujeres tienden a presentar con mayor frecuencia que los hombres alergia, reunimos las características que hacen que la paciente sea más vulnerable a presentar reacciones adversas a la terapia.

**Julio 2009.** Comienza tercer esquema de quimioterapia a base de Ciclofosfamida, Mesna, Vincristina, Cisplatino, Adriablastina, y además continua Dexrazoxano por antecedente de cardiotoxicidad secundaria a Adriablastina.

Tras recibir este ciclo del esquema quimioterapéutico la paciente reingresa al hospital por presentar elevación del intervalo QT del electrocardiograma. El cual es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Si revisamos los resultados de laboratorio de la paciente podemos darnos cuenta que presenta los siguientes parámetros de riesgo (tabla 12): Magnesio en niveles

bajos al igual que el Potasio, los cuales se pueden atribuir a las pérdidas de la paciente por el vómito causado por la quimioterapia, el descontrol urinario recurrente secundario a la administración de la mostaza nitrogenada (Cicofosfamida) y la administración de Adriamicina, la cual con anterioridad ya había traído problemas cardiacos a la paciente.

Tabla 11. Niveles sanguíneos de electrolitos obtenidos durante el tratamiento quimioterapéutico (Julio 2009)

| <b>Parámetro (niveles recomendados)</b> | <b>Niveles del Paciente</b> |
|---|-----------------------------|
| Potasio (3.5-5.6 mEq/L)                 | 2.6-3.0                     |
| Sodio (137-145mEq/L)                    | 123-140                     |
| Magnesio (1.9-2.5 mg/dL)                | 1.1-2                       |
| Calcio (8.5-105 mg/dL)                  | 8.8-10.1                    |

Para el tratamiento del daño cardiaco y que arrojo adecuados resultados, se indicó sulfato de magnesio intravenoso, así como reposición de potasio en cargas y dieta rica en estos electrolitos. (Tabla 13)

Tabla 12. SOAP elevación intervalo Qt

|   |  |
|---|--|
| S | <p>Tras recibir el tercer ciclo del esquema quimioterapéutico, la paciente reingresa a hospitalización por presencia de arritmias y sensación de falta de aire</p>   |
| O | <p>Tras realizar un electrocardiograma, este presenta elevación del intervalo Qt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potasio 2.6, 3.0 mEq/L</li> <li>• Sodio 123, 140 mEq/L</li> <li>• Magnesio 1.1, 2mg/dL</li> <li>• Calcio 8.8, 10.1 mg/dL</li> </ul>  |
| A | <p>La elevación del intervalo Qt en pediatría puede atribuirse a ciertos factores como hipocalcemia, enfermedades miocárdicas, traumatismo craneal y fármacos, o bien a componentes genéticos. El riesgo puede verse incrementado por la combinación de la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo y la presencia de factores predisponentes en la paciente, entre los cuales se reportan Hipopotasemia (&lt;3.5mg/dL) y Magnesio sérico (&lt;1.5mg/dL).</p> <p>En este caso se debió específicamente a la combinación de la administración de fármacos que prolongan el intervalo y al descontrol en los niveles séricos de potasio y magnesio (tabla 12).</p> <p>Diversos son los fármacos en la terapéutica pediátrica que se han relacionado con alteraciones del ritmo cardíaco</p> |

de esta lista de medicamentos destaca el Fluconazol, el cual se indicó a la paciente por las lesiones presentadas en la cavidad oral, las cuales se originaron por la mucositis. Si a esto le sumamos la administración de Adriamicina la cual anteriormente había traído problemas cardiacos a la paciente.

En cuanto al descontrol en los niveles séricos de los electrolitos, pudo adjudicarse a diversas situaciones que vivió la paciente, como: las pérdidas por el vómito secundario a la quimioterapia, el descontrol urinario recurrente secundario a la administración de grandes volúmenes de líquidos para evitar daño renal secundario a la terapia.

Para la corrección de los trazos en el electrocardiograma, se indicó sulfato de magnesio intravenoso, así como reposición de potasio en cargas, y dieta rica en potasio y magnesio. Medidas tras las cuales se obtuvieron adecuados resultados.

Se deberá llevar a cabo la realización de electrocardiogramas seriados, para mantener a la paciente en estrecha vigilancia.

**P**

Durante la estancia de la paciente se recomienda continuar con el monitoreo constante de los electrolitos séricos, específicamente potasio, sodio y magnesio. Y en caso de ser necesario se deberá realizar reposición por vía oral, en la dieta y/o por vía intravenosa hasta que se restablezcan, si estos persisten se deberá detener el tratamiento.

Evaluar la medicación concomitante que pudiera ocasionar un descontrol en el ritmo cardiaco, y evaluar el riesgo-beneficio de la terapia, proponer un cambio de los medicamentos que pudieran interferir en el resultado.

Diversos estudios han publicado los tipos de arritmias conocidos asociados con antineoplásicos. Con respecto a su manejo, en términos generales el tratamiento no difiere del habitualmente utilizado fuera del contexto oncológico, permitiendo de esta manera continuar con la quimioterapia. Esto es, realización de electrocardiogramas seriados, evaluación continua de los electrolitos séricos y la revisión de la medicación concomitante que pudiera ocasionar un descontrol en el ritmo cardiaco, para así mantener en estrecha vigilancia a la paciente. (Yeh ETH, 2009)

**Agosto 2009.** Se ingresa a hospitalización a la paciente para realización de estudios de laboratorio y estudios de control (resonancia magnética de corazón y de cráneo, biometría hemática, y hemocultivo). En el reporte de resonancia magnética se obtiene: la reducción tumoral con quimioterapia ha llegado a su máxima expresión. La opción quirúrgica queda descartada en función de una pobre disminución de volumen y un alto riesgo de lesión neurológica y vascular. Por lo que se decide enviar a la paciente a valoración en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, para recibir radioterapia. Periodo durante el cual recibió seguimiento médico en dicha unidad hospitalaria.

**Octubre, Noviembre y Diciembre 2009.** La paciente ingresa para recibir el cuarto, quinto y sexto ciclo de quimioterapia a base de Ciclofosfamida, Mesna, Vincristina, Cisplatino, Adriablastina, y Dexrazoxano; sin mayores inconvenientes.

Aunque la mayoría de los efectos secundarios presentados en la paciente eran menores y breves, como el vómito, las náuseas y la pérdida de cabello, la paciente manifestaba otros que eran un signo de toxicidad grave y que eran motivo de hospitalización, tales como neutropenia, fiebre y/o datos de mucositis.

**La neutropenia** es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos (Los neutrófilos (granulocitos) son la principal defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas y micóticas). Si es severa, aumentan el riesgo y la gravedad de las infecciones bacterianas y micóticas. En este caso la neutropenia en la paciente es

dada tanto por la ocupación de la médula ósea por el propio tumor, como por los efectos adversos de la quimioterapia.

Al déficit inmunológico que supone la neutropenia se suman en la paciente, otras alteraciones de las barreras inmunológicas tales como la mucositis y la presencia de catéter venoso central utilizado para la administración de los fármacos; lo que supone mayor riesgo de contraer infecciones.

La Ciclofosfamida y Cisplatino (agentes administrados a la paciente en el esquema de quimioterapia) se hallan dentro de la lista de fármacos que se asocian con mayor frecuencia a neutropenia severa, dado que no se podía evitar la administración de estos a la paciente, se incluyeron medidas al tratamiento que impedirían a la paciente adquirir una infección, como son: adecuado cuidado e higiene personal, lavado de manos, evitar lesiones cutáneas, y mantenerse hidratado. En cuanto al manejo farmacológico de la neutropenia, este incluyó principalmente cobertura antimicrobiana y administración de agentes estimuladores de colonias.

Según las guías de uso de antimicrobianos, en los pacientes oncológicos se debe administrar profilaxis antibiótica de amplio espectro, esto es, la suma de cefalosporinas de tercera y cuarta generación en combinación con aminoglicosidos o bien con Glicopeptidos. Para el caso en estudio, la mayoría de las ocasiones se indicaba la suma de una cefalosporina más un glicopeptido, combinación que siempre mostró adecuados resultados.

Además de la terapia antibiótica la paciente recibió tratamiento con FILGRASTIM, un factor estimulador de colonias de granulocitos (colony stimulating factor- G-CSF), la cual es una citoquina que regula la producción y maduración de los neutrófilos. Este ha demostrado ser útil en la recuperación del valor de los neutrófilos que sucede al uso de quimioterapias intensas. (Santolaya M E, 2001)

La mucositis oral se encuentra entre los efectos secundarios agudos clínicamente importantes de la quimioterapia; de un modo general, la mucosa de la cavidad bucal y gastrointestinal están recubiertas por una membrana epitelial de rápido



recambio y maduración celular; que las hace susceptibles a los agentes citostáticos, los cuales, inevitablemente alteran la integridad de la mucosa, la flora microbiana, la cantidad y composición salival. Esta puede representar un problema clínico de difícil control, ya que puede comprometer la deglución, la alimentación, la higiene oral y la capacidad de comunicación del paciente, lo que muchas veces obliga la interrupción de la quimioterapia o de la radioterapia, con perjuicio al tratamiento.

Otro factor que predisponía a la paciente en estudio a la aparición de mucositis es la radiación recibida en cabeza y cuello, ya que este procedimiento aumenta de un 30 a 60% el riesgo de presentar esta problemática.

En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo ha demostrado su superioridad respecto a los demás, sin embargo, una correcta educación al paciente y/o sus cuidadores de la adecuada higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad. El tratamiento de elección en este caso y que produjo resultados satisfactorios fue la combinación de crioterapia y nistatina. (McGuire DB, 2013)

La crioterapia consiste en masticar suavemente trocitos de hielo. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. En cambio la nistatina es un antifúngico de amplio espectro, ejerciendo su efecto al unirse con esteroides en la membrana celular de especies de *Candida* susceptibles, ocasionando cambios en la permeabilidad de la membrana, y la subsecuente salida de componentes intracelulares.

En octubre de este mismo año se realizó una Resonancia Magnética Nuclear, en la cual no se reportan cambios en el tamaño de la tumoración, también se practicó una Tomografía de Tórax donde no se encontraron ganglios sugestivos de actividad metastásica. Tras la obtención de estos resultados y después de 12 ciclos completos de quimioterapia, en diciembre del 2010 se concluye la administración de los tratamientos quimioterapéuticos.

**En el año 2011**, la paciente presenta recaída de RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO, motivo por el cual se inicia nuevo esquema quimioterapéutico con ifosfamida y mesna, recordando la sensibilidad de la paciente ante las mostazas nitrogenadas, se toman medidas preventivas que incluyen toma diaria de biometría hemática, electrolitos séricos y examen rutinario de orina.

A lo largo de su historial la paciente toleró adecuadamente los ciclos de quimioterapia, aunque tras el paso del tiempo y con el cambio de fármacos en los esquemas, la náusea asociada al tratamiento fue incrementando. Este efecto resulta multifactorial ya que incluye la liberación de múltiples transmisores eméticos, los cuales se unen a distintos receptores en tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central; si a esto le sumamos factores de riesgo inertes al tratamiento propios de la paciente como: edad, el sexo de la paciente (ya que las niñas tienen mayor riesgo de presentar vómitos relacionados con el tratamiento), radioterapia concomitante, y antecedente de tratamientos quimioterapéuticos previos, todo esto la convertía en una paciente susceptible a presentar náusea y vómito. Otro factor de gran importancia es el poder emetogénico de los medicamentos que le fueron administrados, ya que varios de ellos están enlistados entre los agentes con mayor potencial de causar emesis (Ciclofosfamida, Doxorubicina e Ifosfamida (todos estos con efecto dosis dependiente), y Cisplatino).

Para el tratamiento de las náuseas y el vómito se pueden utilizar medidas farmacológicas y no farmacológicas. Los fármacos más eficaces en el tratamiento de los vómitos relacionados con quimioterapia, son los antagonistas de los receptores de serotonina (ondansetrón, granisetrón, dolasetrón), solos o en combinación con corticoides. Los antagonistas de los receptores de dopamina (metoclopramida), son menos eficaces a las dosis habituales, estos precisan de dosis altas y presentan mayores efectos secundarios. Aprepitant, un antagonista selectivo de los receptores NK1 de las neurocininas, asociado a una terapia estándar de corticoides y antagonistas de los receptores de serotonina, es capaz de incrementar la respuesta antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia

altamente emetógena. La premedicación de la paciente consistía en administrar un Antagonista de Neurocinina 1 + Dexametasona + Antagonista Serotoninérgico. Sin embargo esta combinación en ocasiones no bastaba, por lo que era necesario administrar dosis extras de antagonistas de los receptores de serotonina como ondansetrón.

Para el 2012 la paciente continua en tratamiento con radioterapia y quimioterapia en fase de mantenimiento a base de IFOSFAMIDA y MESNA.

En abril del mismo año, reingresa al hospital por dolor muscular, secundario a hipomagnesemia grave (Tabla 14). Las causas de hipomagnesemia pueden ser varias, sin embargo para este caso las más importantes son: disminución de la ingesta secundario a la mucositis y las náuseas, pérdida gastrointestinal ocasionada por los vómitos, y pérdida por medicamentos; refiriéndose específicamente en todos los casos a efectos secundarios de la quimioterapia. Algunos estudios sugieren que la hipomagnesemia asociada a quimioterapia es el resultado de la pérdida gastrointestinal de magnesio y no por una pérdida renal. Para corregir el descontrol en los electrolitos, se administró Sulfato de Magnesio por vía intravenosa sin complicaciones.

Tabla 13. Niveles de Magnesio reportados (abril 2012)

| <b>Parámetro (niveles recomendados)</b> | <b>Niveles del Paciente</b>       |
|---|-----------------------------------|
| Magnesio (1.9-2.5 mg/dL)                | 1.9 (al ingreso)<br>2.1 (al alta) |

Una vez que se corrigieron los valores séricos de magnesio, se inició terapia analgésica para la disminución del dolor.

Desafortunadamente en el curso de la enfermedad, la paciente experimentó distintos grados de dolor, que era producido directamente por la enfermedad, por los procedimientos invasivos que se le realizaban, o bien por tratamientos y/o aflicción psicológica.

El uso de analgésicos para el manejo del cáncer en niños, se basa en la escalera analgésica de la OMS (primer escalón dolor leve, en el segundo nivel se coloca el dolor moderado, y por último en el tercer nivel se posiciona el dolor severo). La elección depende de la severidad del dolor y puede ser desde paracetamol hasta opioides para controlar el dolor y deben complementarse con los aspectos psicosociales, físicos y de apoyo. La meta en este caso y con todos los pacientes, es obtener un balance entre analgesia y efectos secundarios.

Según la intensidad del dolor que experimentaba la paciente, se elegía la terapia a administrar según la escala de la OMS. En esta paciente la terapia analgésica consistía en la combinación de Paracetamol y Ketorolaco (AINE).

Para mayo del 2012 la paciente continúa recibiendo el tratamiento quimioterapéutico programado, sin embargo comienza a presentar datos sugestivos de daño neurológico como; malestar general, dolor de mayor intensidad a nivel de cuello y cefalea de predominio frontal.

Día 8 de quimioterapia; presenta deterioro neurológico marcado, con datos de hipertensión intracraneal, edema cerebral y crisis convulsivas, por lo que ingresa a Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica diagnosticándose Encefalopatía por Ifosfamida. (Tabla 15)

A pesar de las medidas tomadas la paciente continuó con deterioro neurológico secundario a encefalopatía con lesión cerebral grave irreversible.

Se realizó punción lumbar que descartó neuroinfección. Igualmente se hizo un electroencefalograma que reportó: marcada disfunción generalizada con presencia de encefalopatía severa por daño estructural subyacente. Su evolución clínica fue hacia el deterioro, sin respuesta a apoyo con aminos, por lo que familiares y cuerpo médico deciden retirar medidas invasivas, y proporcionar soporte de confort. Posteriormente la paciente fallece.

El resumen de la evolución de la paciente y sus resultados de laboratorio se muestran en el anexo 1 de este trabajo.

Tabla 14. SOAP daño neurológico.

|          |  |
|----------|--|
| <b>S</b> | Malestar general, dolor de mayor intensidad a nivel de cuello y cefalea de predominio frontal.   |
| <b>O</b> | <p>Hipertensión intracraneal</p> <p>Edema cerebral</p> <p>Crisis convulsivas</p>   |
| <b>A</b> | <p>Ingres a Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica diagnosticándose Encefalopatía por Ifosfamida.</p> <p>Se decide iniciar asistencia mecánica ventilatoria, sedación con midazolam, analgesia con fentanilo, también se indica administración de aminos (Norepinefrina) para control de tensión arterial.</p> <p>Cobertura antibiótica de amplio espectro (Vancomicina, Ceftazidima, Fluconazol) pensando que pudiera tratarse de una neuroinfección.</p> <p>Aporte de sodio intravenoso por presentar nuevamente datos de hiponatremia.</p> <p>Para el control de las convulsiones se inicia cobertura con doble antiepiléptico (Levetiracetam y Fenitoína).</p> |

Se decidió administrar azul de metileno sin obtener una respuesta satisfactoria. Un tratamiento efectivo y ampliamente utilizado para la encefalopatía severa es una solución intravenosa de azul de metileno, la cual puede reducir los síntomas concomitantes, y por tanto acelera la recuperación de los pacientes. Un posible mecanismo reportado incluye la inhibición de la monoamina oxidasa (reduciendo aún más la formación de cloroacetaldehído), rescatando las vías metabólicas hepáticas deterioradas, al actuar como un aceptor de electrones. En este caso la administración del fármaco no aportó beneficio alguno a la paciente. Distintos reportes confirman que el azul de metileno puede ser útil en el tratamiento y profilaxis de la encefalopatía, sobre todo cuando el paciente ha tenido antecedente de toxicidad neurológica por mostazas nitrogenadas. Se recomienda administrar antes y después del tratamiento con Ifosfamida, sin embargo en este caso se indicó para administrarse posterior al tratamiento de quimioterapia.

Siempre corroborar el estado de salud en el que se encuentra el paciente, esto es, debemos monitorear que los siguientes parámetros se encuentren dentro de los rangos establecidos, de lo contrario será necesario detener el tratamiento:

- Función renal
  - ✓ Creatinina 0,3-0,7 mg/dl
  - ✓ BUN (6-20 mg/dl)
  - ✓ Sodio sérico 137-145 mEq/L
- Función hepática
  - ✓ Albumina: <5 años 3,9-5 g/dl. 5-19 años 4-5,3 g/dl

- ✓ TGO 10-50 U/L
- ✓ TGP 5-45 U/L
- ✓ Bilirrubinas 0,2-1 mg/dl
- Biometría Hemática
  - ✓ Hemoglobina 10.7-16 g/dL
  - ✓ Neutrófilos
  - ✓ Leucocitos 4.500-13.500 Leucos/mm<sup>3</sup>
  - ✓ Plaquetas 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>
- Vigilar de cerca la función renal, se recomienda toma diaria de electrolitos y examen rutinario de orina.
- Si existe hiponatremia, es necesario controlar con reposiciones intravenosas o bien orales de SODIO para poder continuar con la terapia, si persisten los valores bajos, se debe detener el tratamiento hasta recuperar valores normales.
- Es necesario que al administrarse la concentración de la solución sea al menos de 60 mg/ml.
- La Ifosfamida es sensible a cambios en el pH, por lo que deberá diluirse únicamente en solución salina fisiológica.
- En pediatría es necesario que la velocidad de infusión no sea menor a 6 horas, esto con el fin de evitar aparición de reacciones adversas neurológicas.
- El aclaramiento de la ifosfamida en los niños es más rápida que en los adultos, motivo por el cual se recomienda administrar el fármaco en infusión continua y no en bolos, para disminuir la probabilidad de

presentar nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

- En caso de falla renal se propone realizar un ajuste de la dosis a emplear.
- Se debe alcalinizar la orina para facilitar la eliminación de cloroacetaldehído, y por lo tanto evitar la aparición de encefalopatía.
- Administrar 12,5-25 g de albúmina durante la infusión de Ifosfamida, cuando se tengan niveles bajos de la proteína en sangre.
- Si existe daño hepático, se debe detener la administración del fármaco hasta que esta mejore.
- En pacientes con algún daño cerebral se deben tomar medidas precautorias para la administración de IFOSFAMIDA.
- Si el paciente ha tenido antecedente de daño neurológico, se debe administrar azul de metileno, durante y después de la administración de Ifosfamida. Distintos reportes confirman que el azul de metileno puede ser útil en el tratamiento y profilaxis de la encefalopatía, sobre todo cuando el paciente ha tenido antecedente de toxicidad neurológica por mostazas nitrogenadas.



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

La ifosfamida es un fármaco antineoplásico que pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas, este actúa provocando la alquilación del ADN y ARN, con el consecuente rompimiento de la cadena de ADN por lo que al no tener intercalación de las cadenas hay una disminución en la síntesis de ADN.

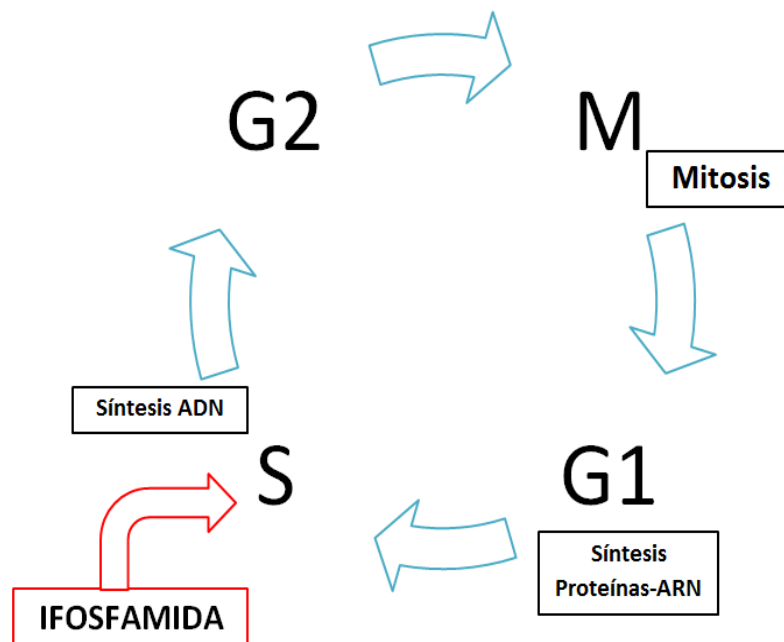


Ilustración 8. Mecanismo de acción IFOSFAMIDA

Este fármaco está aprobado para el tratamiento de los siguientes diagnósticos: tumores testiculares, cáncer de ovario, cáncer pancreático, sarcomas, linfomas, osteosarcoma, entre otros. Para cada caso existen esquemas en los que se establece la dosis a administrar.

Tiene un tiempo de vida media de 5-6 horas La ifosfamida (IFM) es un profármaco que requiere activación hepática, originando el fármaco activo (mostaza isofosforamida), y diversos metabolitos inactivos. La excreción renal del fármaco es del 15-55% como fármaco inalterado y otros metabolitos.

Las reacciones adversas más comunes incluyen mielosupresión (la cual está relacionada con la dosis administrada), leucopenia, trombocitopenia. A nivel gastrointestinal puede provocar náusea con un 50% de probabilidad, vómito, mucositis, diarrea y disminución del apetito. También como reacciones comunes podemos encontrar alopecia, eritema, urticaria, dermatitis, entre otras. Se puede presentar un aumento en las transaminasas y en raras ocasiones colestasis. Igualmente puede tener afectación renal como cistitis hemorrágica y puede provocar alteraciones en la función del riñón, estas reacciones pueden prevenirse si se administra premedicación e hidratación adecuadas a los pacientes. Existen reportes de reacciones adversas de mayor gravedad a nivel de sistema nervioso central como lo son encefalopatía y neurotoxicidad, estas se presentan especialmente cuando el paciente tiene algún daño renal (alcalosis), los principales síntomas son confusión, psicosis, ataxia, convulsiones y somnolencia.

La neurotoxicidad es un efecto asociado a la administración de ifosfamida, hecho que se ha señalado hasta en 30 a 40% de los pacientes que reciben dosis alta de ésta. Estudios en población pediátrica francesa, describen casos de pacientes pediátricos que presentaron encefalopatía asociada a la administración de ifosfamida.

Entre los factores de riesgo que pueden potenciar la neurotoxicidad por ifosfamida, los dividimos en dos, tal como se muestra en la ilustración 9:

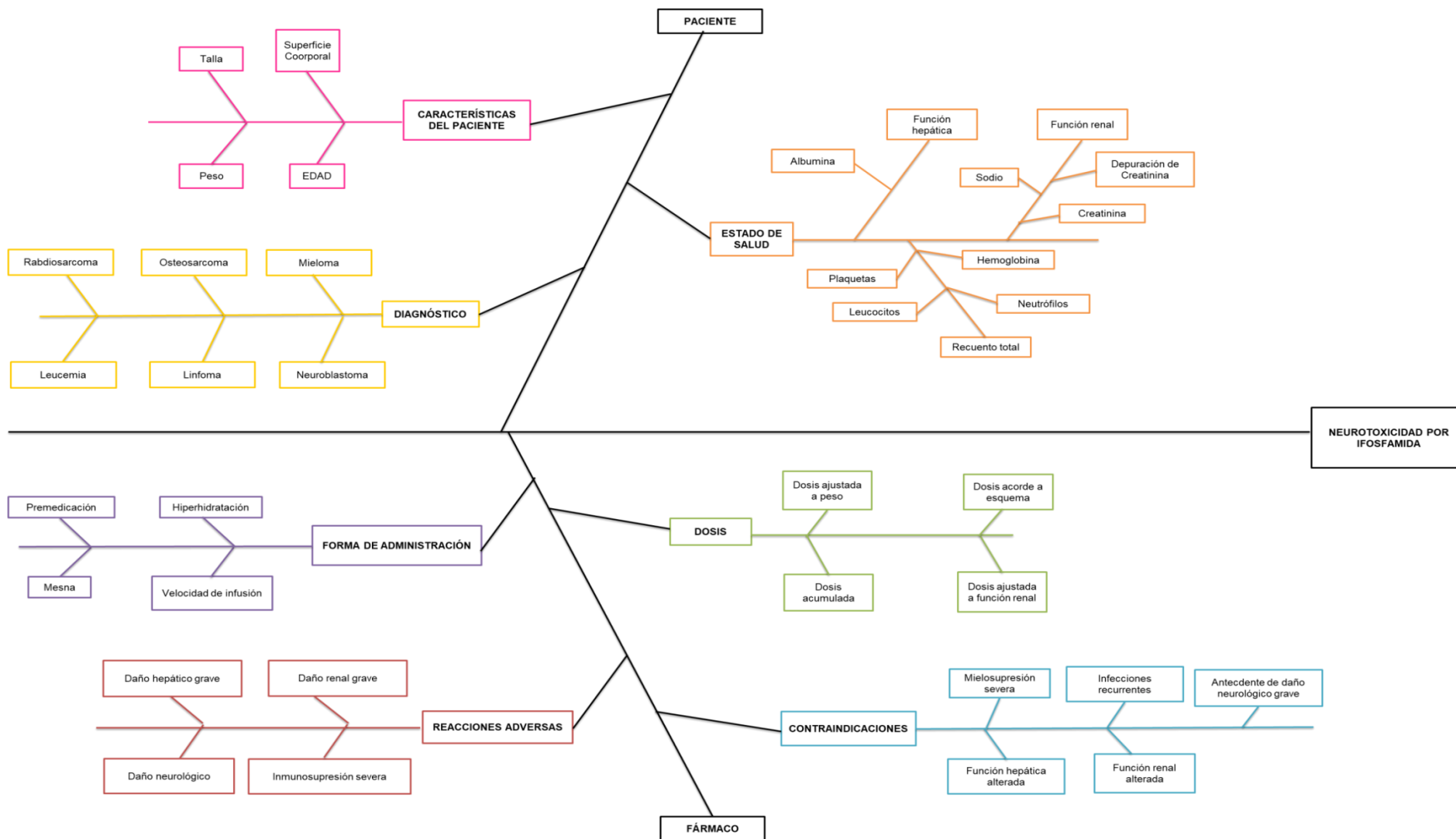


Ilustración 9. Factores de riesgo que pueden potenciar la neurotoxicidad por ifosfamida

Ilustración 10. Factores de riesgo para el desarrollo de Neurotoxicidad por Ifosfamida

- 1. Factores que dependen del paciente**, entre los que destacan la edad, el diagnóstico y el estado de salud
- 2. Factores dependientes del fármaco** como son la dosis, la forma de administración, reacciones adversas y contraindicaciones para su uso.

**Edad.** Una terapéutica farmacológica efectiva, segura y racional en los niños requiere el exhaustivo conocimiento de las diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción, las que aparecen durante el crecimiento y desarrollo, debido a que virtualmente, todos los parámetros farmacocinéticos se modifican con la edad.

La función renal limitada en los pacientes pediátricos, es el principal factor farmacocinético por el cual la dosis de Ifosfamida debe reducirse en estos pacientes.

La vida media en los niños depende de la dosis. Estudios han demostrado que en los niños de 7 a 16 años los tiempos de vida media son más largos, van de 1.5 a 5.3 horas con dosis que van de 1-4g/m<sup>2</sup>.

Al igual que en los adultos, la ifosfamida en niños sufre metabolismo hepático por dos vías, ambas mediadas por CYP3A4, por un lado sufre reacciones de hidroxilación la cual nos dará como resultado el metabolito activo responsable de la actividad citotóxica y la otra ruta produce metabolitos inactivos entre los cuales se encuentra el cloroacetaldehído metabolito responsable de neuro y nefrotoxicidad. Los metabolitos activos son capaces de atravesar barrera hematoenceflica en los niños. El aclaramiento de la ifosfamida en los niños es más rápida que en los adultos, motivo por el cual la infusión continua disminuye la probabilidad de presentar neurotoxicidad. Cerca del 25% del fármaco se elimina inalterado por orina.

**Diagnóstico** Los cánceres más frecuentes en la infancia suelen tener localizaciones anatómicas profundas, como el sistema nervioso, médula ósea o tejido músculo-esquelético. Esta característica dificulta que el diagnóstico se

realice de forma casual, debido a que estos tumores tienen una capacidad de crecimiento celular muy alta dependiendo la época de crecimiento y el desarrollo propias de cada paciente.

En los niños las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, como cansancio, fiebre intermitente, pérdida de peso y suelen relacionarse con procesos infecciosos propios de la infancia.

Una vez que se confirma el diagnóstico en el niño, se da inicio al tratamiento, el cual se basa principalmente en la administración de fármacos antineoplásicos o quimioterapia, radioterapia y cirugía, independientemente o combinadas entre ellas en función de la tipología y estado de evolución de la enfermedad.

En pediatría la Ifosfamida está aprobada para el tratamiento de los siguientes diagnósticos: Sarcoma de Ewing, Linfoma de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, Osteosarcoma. Para los cuales la dosis es distinta y se establece en base al esquema indicado y el estado de salud el paciente, tal como se establece en los siguientes puntos. En el caso de la paciente se confirmó el diagnóstico de Rabdiosarcoma , para el cual se indicó la administración de Ifosfamida

**Estado de Salud.** Para poder administrar ifosfamida a un paciente pediátrico, antes se debe corroborar el estado actual de salud en el que se encuentra, esto es, debemos monitorear que los siguientes parámetros se encuentren dentro de los rangos establecidos, de lo contrario será necesario detener el tratamiento para mejorar las condiciones del paciente, y evitar así sufra de reacciones adversas severas.

Para el manejo del esquema

Función renal

- Creatinina 0,3-0,7 mg/dl
- BUN

Función hepática

- Albumina: <5 años 3,9-5 g/dl.

5-19 años 4-5,3 g/dl

- TGO 10-50 U/L
- TGP 5-45 U/L
- Bilirrubinas 0,2-1 mg/dl

Hemoglobina 10.7-16 g/dL

Neutrófilos

Leucocitos 4.500-13.500 *Leucos/mm<sup>3</sup>*

Plaquetas 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>

Dentro de los factores predisponentes reportados para el desarrollo de **neurotoxicidad, están: hipoalbuminemia menor de 3.3 g/dL, hiponatremia y los niveles séricos de creatinina.**

**Dosis.** La dosis óptima de Ifosfamida, será calculada con parámetros antropométricos y clínicos variables de un niño a otro, e incluso dentro del mismo paciente, esta puede ser variable de un ciclo a otro, por la toxicidad de ciclos anteriores; asimismo, hay variabilidad dentro del mismo diagnóstico y para la misma asociación de citostáticos en función de la periodicidad de la administración (semanal, trisemanal, mensual, etc.) y, finalmente, existe variabilidad en la dosificación de los mismos fármacos integrados en distintos esquemas de quimioterapia, para distintos diagnósticos.

En caso de falla renal se propone realizar en el ajuste de la dosis a emplear:

CrCl  $\geq$ 10 mL/min: No es necesario ajustar la dosis

CrCl <10 mL/min: Administrar 75% de la dosis

Hemodialisis: No se requiere de dosis adicionales

En cuanto a la dosis acumulativa de ifosfamida, se señala que se han presentado datos de neurotoxicidad cuando esta excede los 60 g/m<sup>2</sup> SC. En nuestro paciente, la dosis no rebasó el límite permisible, aunque es sabido que la neurotoxicidad puede presentarse desde el primer ciclo.

**Forma de administración.** Es necesario que al administrarse la concentración máxima sea de 60 mg/ml, la Ifosfamida es sensible a cambios en el pH, por lo que deberá diluirse únicamente en solución salina fisiológica

En pediatría es necesario que la velocidad de infusión no sea menor a 6 horas, esto con el fin de evitar aparición de reacciones adversas neurológicas.

**Reacciones adversas.** La supervivencia del cáncer infantil ha aumentado en los últimos años, hasta estimarse superior al 70%. La alta tasa de curación trae consigo el aumento de patología secundaria a la enfermedad o a la terapia recibida, que, en ocasiones no se objetiva hasta años después de finalizado el tratamiento. Aunque hay publicadas numerosas revisiones con relación al estado de los supervivientes del cáncer infantil en relación a diversos aspectos médicos, neuropsicológicos, legales y sociales, la verdadera incidencia de los efectos tardíos no se conoce y, en general, está infraestimada por la pérdida del seguimiento de los pacientes.

Es común que el niño presente náusea, vómito, alopecia. Pueden darse casos de alteración de la función cardíaca y hepática, aumento en el valor de urea y creatinina séricas, incremento en la excreción urinaria de proteínas fosfatos y glucosa.

Frecuentemente posterior al uso de Ifosfamida se puede generar supresión severa de la médula ósea, lo que puede conducir a infecciones, las cuales pueden ser tratadas con antibióticos administrados durante o después de la infusión de Ifosfamida. Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia son reacciones adversas comunes y aceptables hasta cierto grado. La mielosupresión es dependiente de la dosis, por lo que a mayor dosis de Ifosfamida el riesgo de sufrir una supresión severa aumenta. Igualmente si la función renal del niño se encuentra alterada, la probabilidad de sufrir mielosupresión estará aumentada.

Los efectos adversos a nivel cardíaco incluyen arritmias, aunque este efecto se ha comprobado que es dependiente de la dosis. Este efecto se vio desarrollado en la paciente, aunque se relacionó al uso de Adriamicina.

A nivel renal se ha comprobado que alrededor de un 28% de los niños y adolescentes que reciben Ifosfamida pueden sufrir daño tubular, y daño glomerular, en casos más graves se reporta síndrome de Fanconi el cual se caracteriza por la presencia de alteraciones múltiples y simultáneas del transporte tubular proximal. En muchos casos el daño renal puede desaparecer después de retirar el fármaco, pero existen casos en los que el daño es irreversible por las propias características idiosincráticas de los niños y en otros casos por recibir dosis altas en lapsos prolongados de tiempo.

Los factores de riesgo para presentar daño renal secundario al uso de Ifosfamida se han descrito en distintos estudios, entre los que se resaltan: la edad del paciente, niños menores a 5 años tienen mayor riesgo, uso conjunto con Platinos, y siendo la dosis acumulada el factor de mayor riesgo, en el caso de pacientes menores a tres años es necesario que la dosis acumulada no rebase los 45 gramos por metro cuadrado, y en niños entre tres y cinco años deberá cuidarse la dosis no sobrepase los 60 gramos por metro cuadrado. Para este caso la administración conjunta a Platino representó un riesgo potencial para el daño renal que presentó la paciente.

La encefalopatía es una reacción adversa bien conocida por la administración de Ifosfamida, si bien en la población pediátrica no existen muchos datos, se han reportado casos en niños que han sufrido este efecto inclusive hasta llegar a la muerte. En los distintos estudios, se han identificado los factores de riesgo asociados al desarrollo de la encefalopatía: hipoalbuminemia, el sexo femenino, disminución en los valores de bilirrubina total, la anemia, y la obesidad. Nuestro paciente cursó con hipoalbuminemia muy por debajo de los valores mencionados en la bibliografía como factor de riesgo para desarrollar neurotoxicidad. Se menciona que la hipoalbuminemia es el factor con mayor peso, los valores séricos de creatinina y la dosis acumulativa de Ifosfamida. Se cree que la ifosfamida, en presencia de hipoalbuminemia, puede llegar a ser tóxica por sus efectos sobre la función hepática y de forma secundaria en el metabolismo de ésta, su metabolito



neurotóxico es una proteína obligada, por lo que la disminución en los niveles de albumina permite su paso en el sistema nervioso central.

El cuadro clínico que se presenta después de la administración de ifosfamida, varía desde datos clínicos como somnolencia, letargia, irritabilidad, excitación, desorientación, confusión, debilidad, asterixis, alucinaciones y crisis convulsivas, hasta signos clínicos graves, como la degeneración del cerebelo, atrofia cerebral, dolor secundario a neuropatía periférica, y degeneración subaguda del sistema nervioso central. Incluso existen reportes de trastornos del movimiento como hemibalismo, corea o atetosis en pacientes pediátricos. La aparición de estos síntomas se ha observado desde el inicio del tratamiento, de dos a 48 horas después del inicio de la infusión de ifosfamida, hasta uno a tres días después. Sin embargo, se han descrito secuelas psicológicas a largo plazo, hasta 10 semanas después de la administración de la ifosfamida. Las anomalías en el electroencefalograma reportan una encefalopatía difusa.

El mecanismo por el que la ifosfamida causa neurotoxicidad es complejo. Se ha sugerido que la cloroetilamina, un metabolito de la ifosfamida, está implicado en su patogenia. La cloroetilamina se conjuga con la cisteína, formando tialsina que se metaboliza a tialsina ketimina, que inhibe la unión de electrones a flavoproteínas y, como consecuencia, la respiración mitocondrial. La consecuencia es la acumulación de NADH y la prevención de la inactivación de cloracetaldehído a un metabolito neurotóxico de la ifosfamida. Este hecho se confirma por que los síntomas relacionados con la encefalopatía por ifosfamida son similares a los típicos de intoxicación por alcohol, por el acetaldehído un metabolito neurotóxico del etanol. (Ilustración 11)

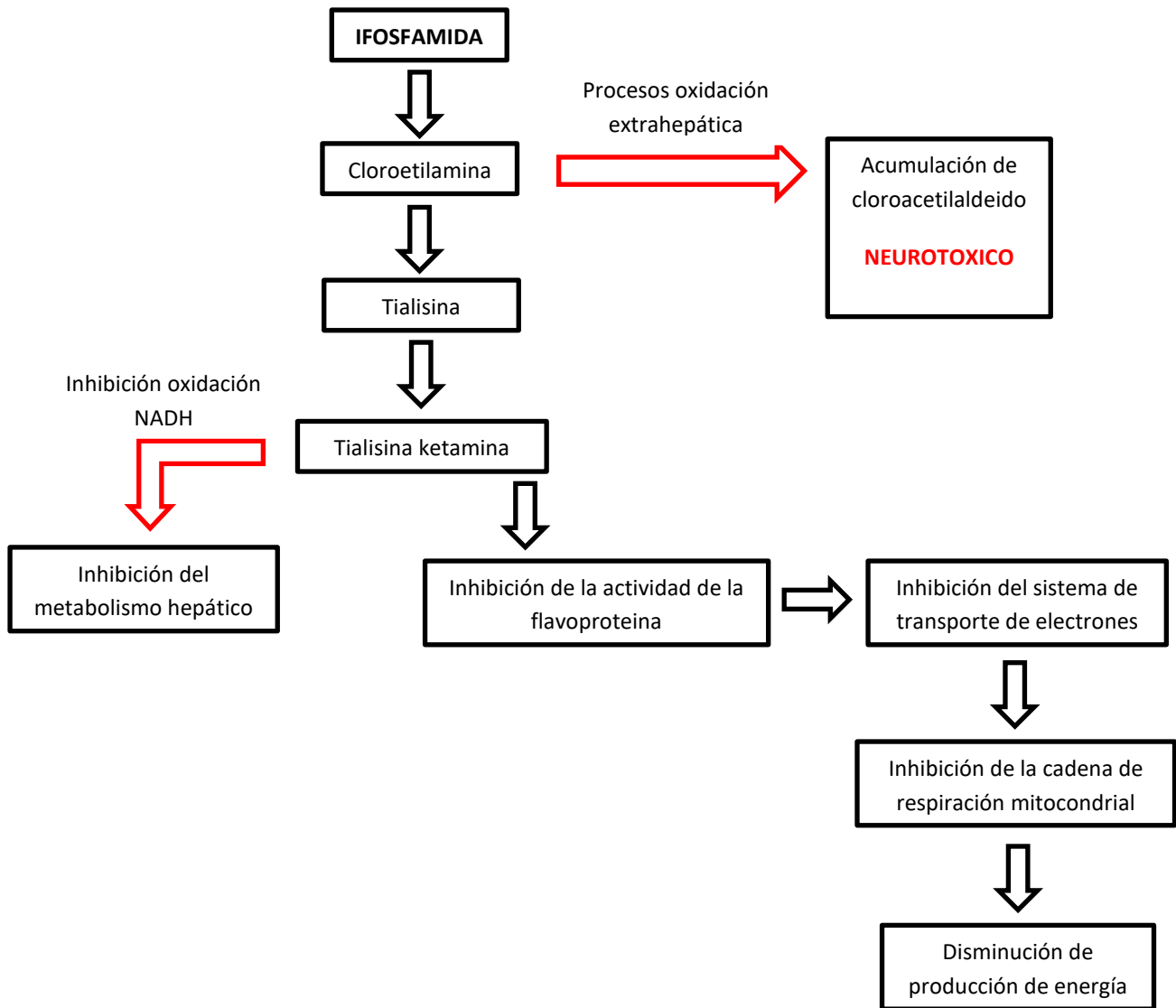


Ilustración 11. Mecanismo de Neurotoxicidad por Ifosfamida

En el caso de la paciente, presentó datos de nefrotoxicidad, expresándose en desequilibrio electrolítico, el cual se buscó corregir con sustitución de electrolitos y bicarbonato. Igualmente se identificó hipoalbuminemia, por lo que inició tratamiento con albumina intravenosa. Sin embargo a pesar de las medidas tomadas, no se obtuvo adecuada respuesta. Posteriormente comenzó a presentar datos de encefalopatía, caracterizado por: Somnolencia, Letargia, Excitación, Debilidad y Crisis convulsivas las cuales son tratadas con fenitoína.

Consecutivamente se agregaron pausas respiratorias, por lo que se inició asistencia mecánica ventilatoria y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Por presentar datos de neurotoxicidad se administró azul de metileno como dosis única, sin obtener beneficios. Se realizó punción lumbar que descartó neuroinfección, opción que fue descartada como diagnóstico.

Para tratar y prevenir la neurotoxicidad inducida por ifosfamida, dos compuestos han sido comúnmente utilizados: el azul de metileno y la tiamina. El tratamiento que ha demostrado mayor efectividad para la encefalopatía severa es una solución intravenosa de azul de metileno, que aparece acortar la duración de la encefalopatía; el mecanismo de acción exacto de azul de metileno no está claro. En algunos casos, el azul de metileno puede ser utilizado como profilaxis antes de administrar dosis adicionales de ifosfamida. Algunos mecanismos posibles incluyen la inhibición de la monoamina oxidasa (reduciendo aún más la formación de cloroacetaldehído), rescatando las vías metabólicas hepáticas deterioradas, al actuar como un aceptor de electrones.

Su evolución clínica fue hacia el deterioro, sin respuesta a apoyo con aminas, por lo que familiares y cuerpo médico deciden retirar medidas invasivas, y proporcionar soporte de confort. Posteriormente la paciente fallece.

**Contraindicaciones.** Para evitar reacciones adversas graves en los niños, se debe evitar la utilización de Ifosfamida si el paciente presenta: mielosupresión grave, insuficiencia renal y/o hepática, infecciones activas, y algún daño cerebral. La paciente no presentaba contraindicación aparente para la administración de la Ifosfamida.

Según los estudios reportados en la bibliografía los factores de mayor peso para la presentación de neurotoxicidad están: hipoalbuminemia menor de 3.3 g/dL, hiponatremia, la edad del paciente, dosis acumulativa de ifosfamida, los niveles séricos de creatinina, administración de otros fármacos, carcinomatosis pélvica,

antecedente de radioterapia al sistema nervioso central, así como el estado clínico previo del paciente. (David KA, 2005)

Dentro de los factores de riesgo que se pudieron presentar podemos resaltar los siguientes:

- Hipoalbuminemia menor de 3.3 g/dL----- **NO (3.8-4.4)**
- Hiponatremia menor de 137 mEq/L----- **SI (132-133)**
- Edad del paciente----- **Pediátrica (12 años)**
- Dosis acumulativa de ifosfamida----- **NO**
- Niveles séricos de creatinina (0,3-0,7 mg/dl) ----- **EN RANGO (0.4-0.5)**
- Administración de otros fármacos ----- **PLATINOS**
- Carcinomatosis pélvica----- **NO**
- Antecedente de radioterapia al sistema nervioso central---- **SI**
- Estado clínico previo del paciente (antecedente de deterioro en la función renal o incluso nefrectomía, entre otros) ----- **SI (episodios de daño renal secundario a la administración de fármacos)**

La hiponatremia es una anormalidad electrolítica común en los pacientes pediátrico-oncológicos, siendo usualmente definida como un nivel sérico de sodio < 135 mEq/l. Puede ser evidenciada de manera incidental tanto en los laboratorios iniciales como en los exámenes previos a la administración de cada ciclo, o como en este caso, se puede manifestar clínicamente con síntomas neurológicos como cefalea, náuseas, emesis, debilidad muscular, letargia, desorientación e hiporreflexia, o con cuadros graves como convulsiones, coma o paro respiratorio. Estos últimos se explican por hipertensión endocraneana secundaria a edema cerebral por la osmolaridad sérica baja que genera un gradiente osmótico que

favorece el movimiento de agua del plasma al cerebro. El diagnóstico diferencial de la hiponatremia es importante para seleccionar un tratamiento apropiado y corregir la anormalidad, basados en la evaluación clínica y de laboratorio. En pediatría las causas de hiponatremia pueden ser dos, ya sea por retención de agua, o bien por pérdidas excesivas de sodio. La primera puede deberse a secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) y está relacionada con la administración de mostazas nitrogenadas y platinos.

En el caso de la paciente, en ambos casos la hiponatremia se asoció con el inicio de quimioterapia a base de Cisplatino, Vincristina, Adriblastina y Ciclofosfamida, en el primer esquema, mientras que el segundo se utilizó Ifosfamida y Mesna, siendo las mostazas nitrogenadas el agente común en ambos esquemas. La hiponatremia causada por mostazas nitrogenadas es del tipo normovolémica, donde el contenido corporal total de sodio y, por ende, el volumen del líquido extracelular son normales o casi normales, pero con aumento del agua corporal total. Esta es causada cuando la ingesta de agua supera la capacidad del riñón para poder excretarla. En este caso la paciente recibía vigorosas hidrataciones que se suelen administrar para prevenir la nefrotoxicidad (cisplatino) y las cistitis hemorrágicas (ciclofosfamida). El comportamiento del sodio durante la administración de los distintos esquemas se muestra en las gráficas 1 y 2.

Esta pérdida de sodio se conoce como síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) en el que la ADH es liberada inadecuadamente a pesar de la dilución de los líquidos corporales. La pérdida renal de sodio se debe a la retención de agua y a la ligera expansión del volumen consiguiente que incrementa la excreción de sodio. Es la causa más frecuente de hiponatremia en pacientes con cáncer.

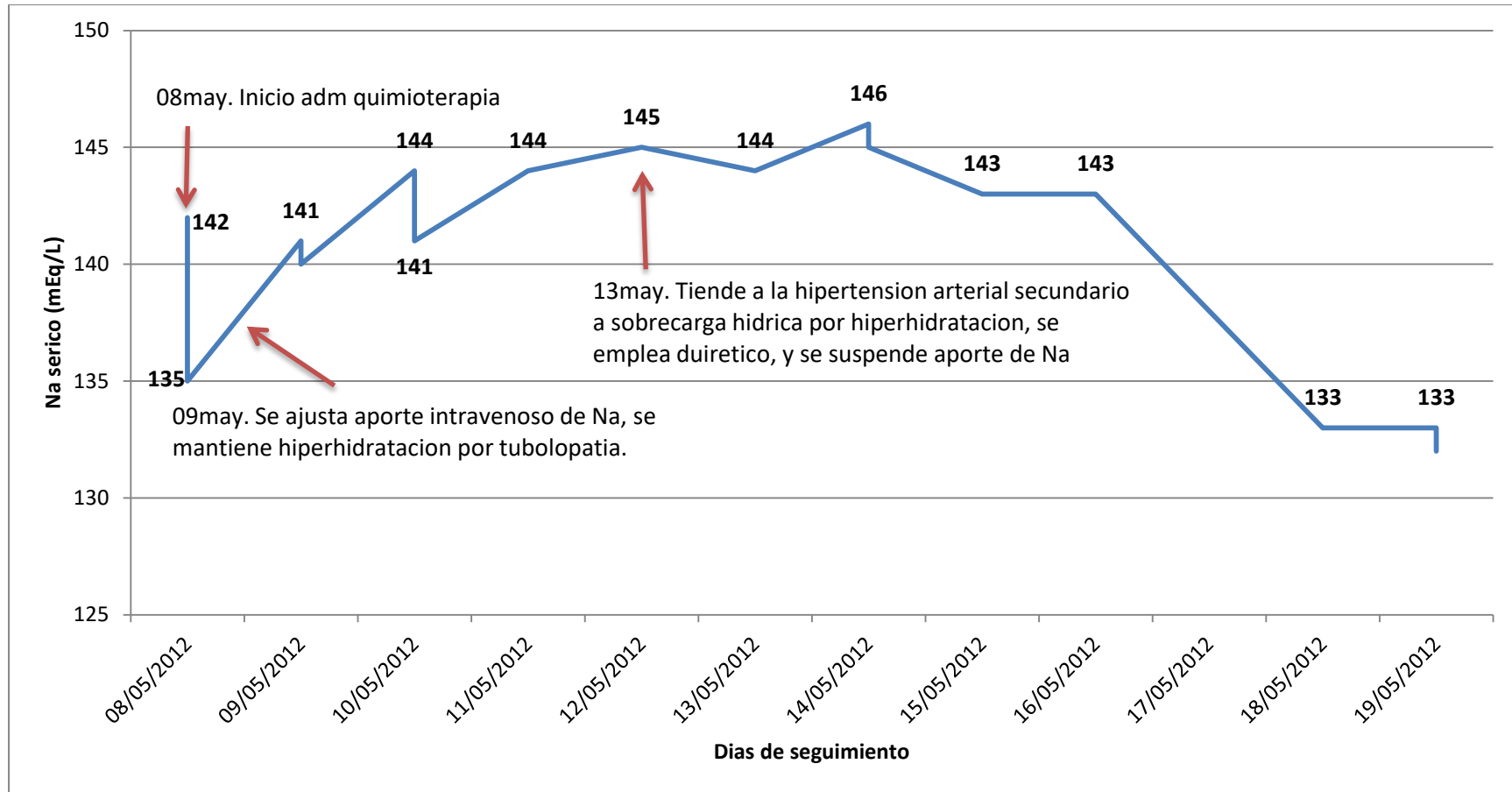
La hiponatremia en los pacientes pediátricos debe ser considerada cuando se presentan síntomas o signos neurológicos en el paciente que recibe quimioterapia con mostazas nitrogenadas y platinos. No existe descripción clara en la literatura sobre el manejo estándar de estos pacientes, en la mayoría se sugiere suspender el tratamiento quimioterapéutico y administrar tratamiento estándar descrito para

SIADH como restricción hídrica, dieta hipersódica, solución salina hipertónica y en algunos casos administración de diuréticos.

La administración de PLATINOS también se asocia con hiponatremia, si bien la paciente presentó dos episodios graves de neurotoxicidad, solo en uno de ellos se utilizó CISPLATINO en el esquema. Aunque no puede explicarse el caso de la paciente por el efecto de este fármaco ya que se da por nefrotoxicidad secundaria a daño en distintos niveles de la nefrona, especialmente en el túbulo proximal, resultando en alteración para la reabsorción de sodio y agua. Lo anterior lleva a la presencia del síndrome de riñón perdedor de sal, que en resumen se caracteriza por aumento de la natriuresis, con incremento en el sodio urinario y el gasto urinario. En nuestro reporte de caso, el diagnóstico de síndrome de riñón perdedor de sal está en contra, dado que la paciente siempre estuvo euvolémica, por lo que se deben descartar causas de hiponatremia euvolémica.

Aun así se debe considerar una combinación de alerta, la administración concomitante de PLATINOS y MOSTAZAS NITROGENADAS ya que si se combinan los efectos adversos de estos fármacos, hacen que la hiponatremia y el deterioro neurológico puedan ser más graves.

Gráfico 2. Comportamiento del sodio sérico (2012)



Entre los fármacos más nefrotóxicos se encuentra la IFOSFAMIDA. Los mecanismos del daño renal parece ser la potenciación de la acción de la hormona antidiurética sobre la nefrona y el túbulo colector. La presentación clínica es la producción de hiponatremia dilucional y elevación urinaria de sodio sin aumento sérico en los niveles de vasopresina. Otra complicación potencial es la producción de cistitis hemorrágica que se debe a irritación de la superficie vesical por acroleína, un metabolito excretado intacto por la orina. Para la prevención de esta toxicidad es necesario una abundante hidratación previa a la quimioterapia (en torno a 2000-3000 ml), durante y tras la administración de la quimioterapia, en el domicilio en torno 2 litros durante los 2 primeros días y más de 1 litro en la semana posterior. Es necesario así mismo controlar la diuresis y realizar controles analíticos previos a la administración de cada ciclo para valorar la función renal a través de los valores de la creatinina. A pesar de estas medidas, hasta un 35% de los pacientes desarrollan una insuficiencia renal leve, aunque reversible en un alto porcentaje de casos. Y la cistitis puede evitarse con el empleo del agente uroprotector MESNA.

En pediatría se recomienda fraccionar las dosis de IFOSFAMIDA para evitar administración en bolos, para así minimizar los efectos nefrotóxicos.

Se cree que la ifosfamida, en presencia de hipoalbuminemia, puede llegar a ser tóxica por sus efectos sobre la función hepática y de forma secundaria en el metabolismo de esta, su metabolito neurotóxico es una proteína obligada, por lo que la disminución en los niveles de albumina permite su paso en el sistema nervioso central. Para prevenir este factor es necesario administrar 12,5-25 g de albúmina durante la infusión de Ifosfamida. En este caso la paciente presentó adecuados niveles de albumina durante su historia clínica.

Los efectos secundarios de la radioterapia dependen del lugar donde se aplique la radiación, estos pueden incluir desde caída de pelo, náuseas, vómito, hasta dificultad con la memoria y convulsiones. Estos pueden deberse a la inflamación del cerebro causada por la radiación. Algunos pueden aparecer rápidamente, pero otros podrían no aparecer hasta 6-12 meses después del tratamiento. Para evitar



estas reacciones será necesario administrar medicamentos que prevengan la inflamación del cerebro.

En el tratamiento y prevención de la neurotoxicidad secundaria a Ifosfamida se pueden adoptar una serie de medidas como:

- Corroborar el estado actual de salud en el que se encuentra, esto es, debemos monitorear que los siguientes parámetros se encuentren dentro de los rangos establecidos, de lo contrario será necesario detener el tratamiento para mejorar las condiciones del paciente
  - Función renal
    - Creatinina 0,3-0,7 mg/dl
    - BUN (6-20 mg/dl)
    - Sodio sérico 137-145 mEq/L
  - Función hepática
    - Albumina: <5 años 3,9-5 g/dl.                      5-19 años 4-5,3 g/dl
    - TGO 10-50 U/L
    - TGP 5-45 U/L
    - Bilirrubinas 0,2-1 mg/dl
  - Hemoglobina 10.7-16 g/dL
  - Neutrófilos
  - Leucocitos 4.500-13.500 Leucos/mm<sup>3</sup>
  - Plaquetas 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>
- Se debe vigilar de cerca la función renal, se recomienda toma diaria de electrolitos y examen rutinario de orina.
- Si existe hiponatremia, es necesario controlar con reposiciones intravenosas y/u orales de SODIO para poder continuar con la terapia, si

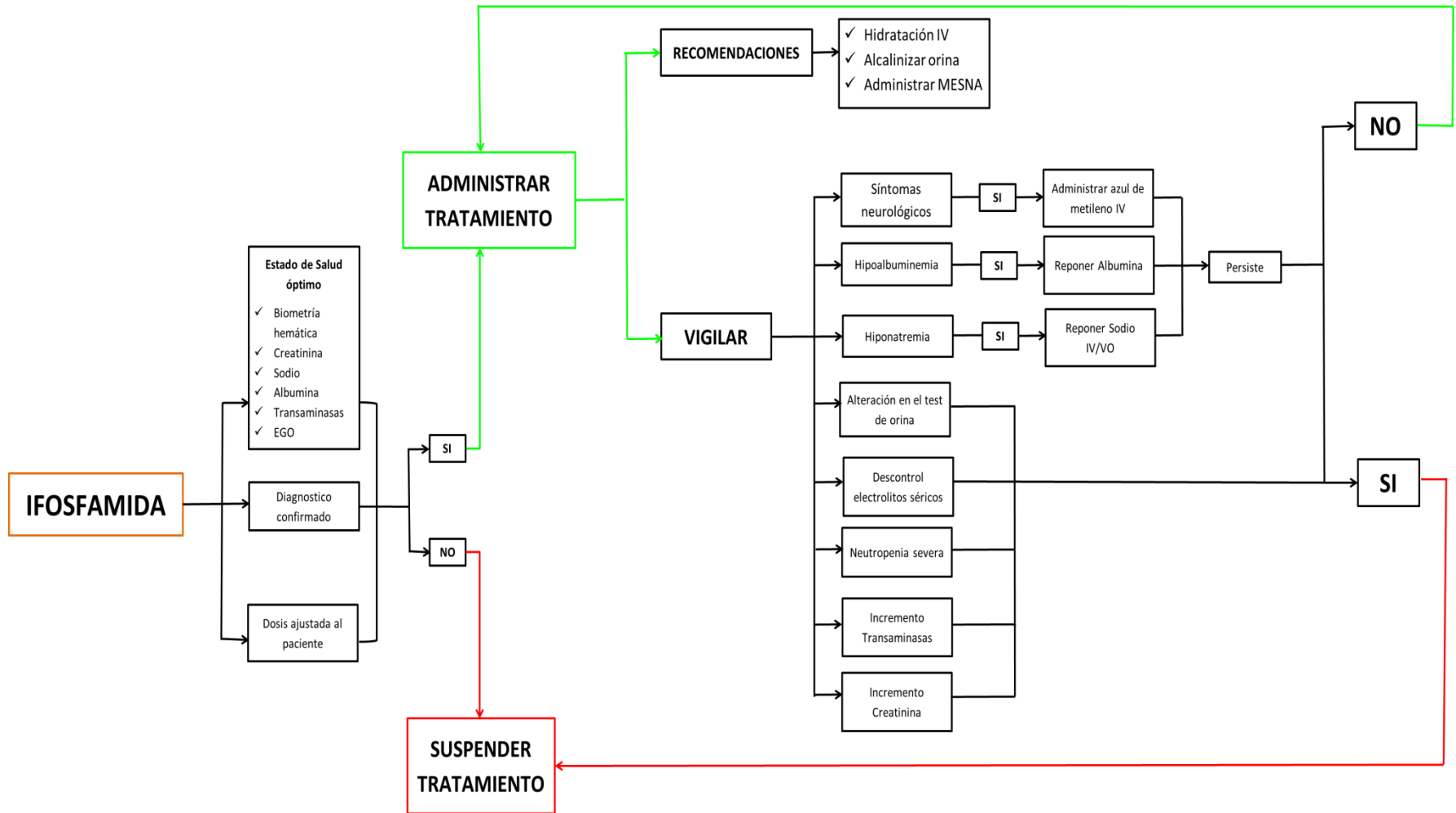
persisten los valores bajos, se debe detener el tratamiento hasta recuperar valores normales.

- Es necesario que al administrarse la concentración de la solución sea al menos de 60 mg/ml.
- La Ifosfamida es sensible a cambios en el pH, por lo que deberá diluirse únicamente en solución salina fisiológica
- En pediatría es necesario que la velocidad de infusión no sea menor a 6 horas, esto con el fin de evitar aparición de reacciones adversas neurológicas.
- El aclaramiento de la ifosfamida en los niños es más rápida que en los adultos, motivo por el cual se recomienda administrar el fármaco en infusión continua y no en bolos, para disminuir la probabilidad de presentar nefrotoxicidad y neurotoxicidad
- En caso de falla renal se propone realizar un ajuste de la dosis a emplear
- Se debe alcalinizar la orina para facilitar la eliminación de cloroacetaldehído, y por lo tanto evitar la aparición de encefalopatía
- Administrar 12,5-25 g de albúmina durante la infusión de Ifosfamida, cuando se tengan niveles bajos de la proteína en sangre
- Si existe daño hepático, se debe detener la administración del fármaco hasta que esta mejore.
- En pacientes con algún daño cerebral se deben tomar medidas precautorias para la administración de IFOSFAMIDA
- Si el paciente ha tenido antecedente de daño neurológico, se debe administrar azul de metileno, durante y después de la administración de Ifosfamida

Teniendo en cuenta los factores expuestos en el presente trabajo, se realizó un esquema que muestra las medidas a tomar en el tratamiento y las medidas de

prevención de neurotoxicidad asociada al uso de IFOSFAMIDA en pacientes pediátricos. El cual como tiene como objetivo ser una herramienta practica de consulta rapida en la toma de decisiones durante la administración de IFOSFAMIDA

Ilustración 12. Medidas a tomar en el tratamiento y las medidas de prevención de neurotoxicidad asociada al uso de IFOSFAMIDA



## **CONCLUSIONES**

Tomando los factores expuestos en el presente trabajo, se realizó un esquema que muestra las medidas a tomar en el tratamiento y las medidas de prevención de neurotoxicidad asociada al uso de IFOSFAMIDA en pacientes pediátricos. El cual como tiene como objetivo ser una herramienta practica de consulta rapida en la toma de decisiones durante la administración de IFOSFAMIDA.

Con la identificación de los factores de riesgo se generaron alertas y precauciones para el uso seguro de Ifosfamida, las cuales ofrecen una oportunidad de mejora en los tratamientos farmacoterapéuticos de los pacientes pediátricos.

Se desarrollaron sistemas de alerta que proporcionan la información de los fármacos, así como los cuidados y precauciones a tomar en cuenta antes, durante y después de la administración de los fármacos.

Cada vez más, los servicios de salud en pediatría proporcionan un cuidado centrado en el paciente, en sus deseos y necesidades, entendido más allá del fundamento y es aspecto clínico del tratamiento. Junto con enfermeras, cuidadores, médicos y familiares el farmacéutico ofrece una cobertura básica de atenciones al paciente.

Son necesarios equipos multidisciplinarios con formación adecuada y acreditada que hagan posible una intervención precoz y compartida, para cumplir la misión principal de los cuidados continuos, dar la mejor atención posible al paciente.

**ANEXOS.**

### Anexo 1. Sistema de Alerta para el monitoreo de Dactinomicina

| <b>DACTINOMICINA</b>  |   |
|---|---|
| <b>Mecanismo general de acción</b>  | Inhibe la proliferación celular formando un complejo estable con el DNA e interfiriendo con la síntesis del RNA dependiente del DNA. La dactinomicina puede reforzar los efectos citotóxicos de la radioterapia y posee también actividad inmunosupresora.  |
| <b>Indicaciones</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor de Wilms</li> <li>• Rabdomiosarcoma</li> <li>• Tumor de células germinales</li> <li>• Enfermedad trofoblástica gestacional</li> <li>• Sarcoma de Ewing</li> <li>• Cáncer testicular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coriocarcinoma</li> <li>• Melanoma</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Rretinoblastoma</li> <li>• Sarcomas uterinos</li> <li>• Sarcoma de Kaposi</li> <li>• Sarcoma botrioides</li> <li>• Sarcoma del tejido blando</li> </ul>   |
| <b>Reacciones Adversas</b>  |   |
| <b>Comunes</b>  | <b>Graves</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Vómitos</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: Eritema multiforme, extravasación del sitio de inyección, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.</li> <li>• Gastrointestinal: Esofagitis, Estomatitis ulcerosa</li> <li>• Hematológico: Agranulocitosis, Anemia aplástica, Neutropenia febril, Neutropenia, Pancitopenia, Trombocitopenia</li> <li>• Hepático: hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, enfermedad venooclusiva del hígado</li> <li>• Inmunológico: Sepsis</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
| <b>Contraindicaciones</b>   | Se han reportado casos de enfermedad venooclusiva en pacientes menores de 48 meses de edad. Por lo que el uso en estos pacientes es restringido.   |
| <b>Monitoreo de los pacientes</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deben realizarse diariamente conteos de plaquetas y células blancas y así detectar a tiempo una depleción hematopoyética grave. En el caso de una disminución marcada se deberá discontinuar el medicamento hasta que se restablezca, lo que generalmente toma más de tres semanas.</li> <li>• Se deberá discontinuar el tratamiento en casos de estomatitis y diarrea grave.</li> <li>• Monitoreo estrecho de las transaminasas y signos de hepatomegalia hasta 2 meses posteriores a la administración de dactinomicina.</li> </ul> |
| <b>Recomendaciones</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Únicamente se administrará por vía intravenosa.</li> <li>✓ Se deberá evitar la inhalación y el contacto con la piel, los ojos y las mucosas.</li> <li>✓ Reconstituir con 1.1 ml de agua inyectable, para conseguir una concentración de 500 mcg / ml, una vez hecha esta mezcla solo es estable por 4 horas. Esta se beberá llevar con 50 ml de SSF 0.9% o Glucosada 5% para obtener una concentración final de 10 mcg / ml; NO diluir con agua inyectable, ya que la administración de soluciones altamente hipotónicas puede causar daño o la muerte a los pacientes, especialmente en niños.</li> </ul> |  |



## Anexo 2. Sistema de Alerta para el monitoreo de Vincristina

| <b>VINCRISTINA</b>  |   |
|---|---|
| <b>Mecanismo general de acción</b>  | Ejerce sus efectos citotóxicos interfiriendo con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase, interrumpiendo así el ciclo celular. Estos alcaloides se unen a las subunidades a y b de la tubulina en la fase S del ciclo celular. Como consecuencia, la tubulina no puede polimerizarse para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares, como la formación del huso mitótico, el desplazamiento de neurotransmisores a través de los axones, etc. Las estructuras microtubulares se agregan formando protofilamentos que experimentan una desintegración creciente. |
| <b>Indicaciones</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Leucemia</li> <li>• Cáncer de mama</li> <li>• Cáncer de pulmón</li> </ul> |   |
| <b>Reacciones Adversas</b>  |   |
| <b>Comunes</b>  | <b>Graves</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia</li> <li>• Constipación</li> <li>• Nausea</li> <li>• Vomito</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética</li> <li>• Trastorno del nervio craneal, neurotoxicidad, parálisis, convulsiones.</li> <li>• Ototoxicidad</li> </ul>   |
| <b>Contraindicaciones</b>   | <p>La administración INTRATECAL DE VINCRISTINA ES FATAL. Únicamente deberá administrarse por vía intravenosa.</p> <p>Criterios de BEERS: evitar el uso en pacientes adultos mayores, si es necesario su uso realizarlo con máxima precaución.</p>   |

### Monitoreo de los pacientes

- Evitar la extravasación ya que es vesicante
- Interrumpir el tratamiento en caso de leucopenia grave y/o infecciones complicadas.
- Realizar continuamente pruebas de niveles séricos de sodio.
- Monitorear los niveles séricos de ácido úrico; durante las primeras 3 a 4 semanas de terapia, ya que puede causar un incremento en los niveles séricos de este y por lo tanto una nefropatía.
- Pruebas de función hepática, se deberán vigilar antes, durante y después del tratamiento.
- Antes de la administración del medicamento es necesario conocer si el paciente cuenta con antecedente de Neurotoxicidad; igualmente durante el tratamiento se deberán realizar exámenes físicos que evalúen daño neurológico.

### Recomendaciones

- ✓ Únicamente se administrará por vía intravenosa.
- ✓ Diluir solo en SSF0.9% o Glucosada 5%; el pH deberá mantenerse en un rango de 3.5-5.5
- ✓ No dispensar en jeringas, de preferencia utilizar bolsas, esto para evitar se administre por vía intratecal.
- ✓ Reconstituir con 1.1 ml de agua inyectable, para conseguir una concentración de 500 mcg / ml, una vez hecha esta mezcla solo es estable por 4 horas. Esta se beberá llevar con 50 ml de SSF 0.9% o Glucosada 5% para obtener una concentración final de 10 mcg / ml; NO diluir con agua inyectable, ya que la administración de soluciones altamente hipotónicas puede causar daño o la muerte a los pacientes, especialmente en niños.

### Anexo 3. Sistema de Alerta para el monitoreo de Ciclofosfamida

| <b>CICLOFOSFAMIDA</b>  |  |
|--|--|
| <b>Mecanismo general de acción</b>   | Presenta gran afinidad por el ADN y las proteínas, a los que adicionan sus radicales altamente reactivos, formando puentes intercatenarios e intracatenarios en la doble hélice del ADN (alquilación), impidiendo así la replicación del ADN y la transcripción del ARN. |
| <b>Indicaciones</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia linfoide aguda</li> <li>• Leucemia mieloide aguda</li> <li>• Cáncer de mama</li> <li>• Linfoma de Burkitt</li> <li>• Leucemia linfoide crónica</li> <li>• Leucemia mieloide crónica</li> <li>• Enfermedad de Hodgkin</li> <li>• Histiocitosis maligna</li> <li>• Linfoma de células del manto, estadios III y IV</li> <li>• Mieloma múltiple</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Linfoma no Hodgkin</li> <li>• Cáncer de ovario</li> <li>• Retinoblastoma</li> </ul> |  |
| <b>Reacciones Adversas</b>   |  |
| <b>Comunes</b>   | <b>Graves</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia</li> <li>• Desorden de la pigmentación de la</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiotoxicidad</li> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>• Derrame pericárdico</li> </ul>  |

|   |   |
|---|---|
| <p>piel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Pérdida de apetito</li> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Leucopenia</li> <li>• Neutropenia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson</li> <li>• Necrólisis epidérmica tóxica</li> <li>• Síndrome mielodisplásico</li> <li>• Hematuria renal</li> <li>• Neumonía intersticial</li> <li>• Fibrosis pulmonar</li> </ul>  |
| <p><b>Contraindicaciones</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar con precaución en pacientes de edad avanzada ya que puede ocurrir SIADH o hiperuricemia.</li> <li>• Controlar los niveles de sodio al comenzar o cambiar las dosis, y durante el tratamiento.</li> </ul>  |
| <p><b>Monitoreo de los pacientes</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se deberá realizar conteo de neutrófilos y plaquetas ya que una interrupción en el tratamiento pudiera ser necesaria, cuando estos presentan una disminución significativa.</li> <li>• Vigilar datos de hematuria, ya que se puede producir urotoxicidad y en casos más graves cistitis hemorrágica severa, ante lo cual se deberá suspender el tratamiento.</li> <li>• Monitorear al paciente ante datos que indiquen daño neurológico, ya que pudiera ser necesario interrumpir el tratamiento.</li> <li>• Realizar electrocardiogramas de control y seguimiento en los pacientes, ya que pueden ocurrir eventos de daño cardíaco.</li> <li>• Puede ocurrir SIADH o hiperuricemia. Por lo que se deberán controlar los niveles de sodio al inicio, durante y al final del tratamiento, así como de ácido úrico.</li> </ul> |
| <p><b>Recomendaciones</b></p>   |   |

### ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

- ✓ Reconstituir siempre con Solución Salina 0.9%, a una concentración de 20 mg / ml, una vez hecha esta mezcla llevar hasta una concentración mínima de 2 mg / ml con solución Glucosada 5%, Salina 0.9% o bien solución al medio.
- ✓ Una vez reconstituido el vial, es estable durante 24 horas a temperatura ambiente; hasta 6 días en el refrigerador.
- ✓ Las soluciones reconstituidas (diluidas) son estables durante hasta 24 horas a temperatura ambiente (Salina 0.9%, Glucosada 5%) por hasta 6 días (Salina al medio) o hasta 36 horas (Glucosada 5% y Mixta) en el refrigerador.
- ✓ Infundir lentamente para disminuir la aparición de reacciones adversas (hinchazón facial, dolor de cabeza, congestión nasal)

### ADMINISTRACIÓN ORAL

- ✓ No partir, masticar ni triturar las tabletas
- ✓ Hacer uso de guantes cuando se manipulen contenedores, viales, cápsulas o tabletas de ciclofosfamida para minimizar el riesgo de exposición cutánea.

#### Anexo 4. Sistema de Alerta para el monitoreo de Adriamicina

| <b>ADRIAMICINA (DOXORUBICINA)</b>  |  |
|--|--|
| <b>Mecanismo general de acción</b>   | Actúa mediante intercalación en el ADN. Se sabe que al intercalarse inhibe la biosíntesis de ácidos nucleicos, pues dificulta el avance de la enzima topoisomerasa II, que desenrolla el ADN en la transcripción. La doxorubicina estabiliza este complejo topoisomerasa II después de que se abra la cadena de ADN, evitando que se libere la doble hélice y deteniendo así el proceso de replicación |
| <b>Indicaciones</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Linfoma no Hodgkin</li> <li>• Cáncer de pulmón de células no pequeñas</li> <li>• Osteosarcoma</li> <li>• Cáncer de ovario</li> <li>• Sarcoma de tejido blando</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia linfocítica aguda</li> <li>• Leucemia mieloide aguda</li> <li>• Sarcoma de Kaposi</li> <li>• Cáncer de mama</li> <li>• Carcinoma de estómago</li> <li>• Sarcoma de Ewing</li> <li>• Carcinoma de pulmón de células pequeñas</li> <li>• Cáncer de tiroides</li> <li>• Carcinoma de vejiga</li> </ul>  |
| <b>Reacciones Adversas</b>   |  |
| <b>Comunes</b>   | <b>Graves</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia</li> <li>• Náusea</li> <li>• Vómito</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatía</li> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>• Insuficiencia ventricular izquierda</li> <li>• Infarto de miocardio</li> <li>• Miocarditis.</li> </ul>   |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pericarditis</li> <li>• Taquiarritmia</li> <li>• Leucopenia Grado 3 o 4 (3.7%)</li> <li>• Síndrome mielodisplásico</li> <li>• Mielosupresión</li> <li>• Neutropenia</li> <li>• Trombocitopenia Grado 3 o 4 (0.1%)</li> <li>• Síndrome de lisis tumoral</li> <li>• Necrosis tisular</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>  |
| <b>Contraindicaciones</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con antecedente de daño cardíaco, se deberá evitar el uso.</li> <li>• Pacientes con antecedente reciente (4-6semanas) de infarto agudo al miocardio se contraindica su uso.</li> <li>• En pacientes con insuficiencia hepática severa (es decir, Child-Pugh clase C o bilirrubina sérica por encima de 5 mg / dL) está contraindicado su uso.</li> </ul>   |
| <b>Monitoreo de los pacientes</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es necesario vigilar la función cardíaca del paciente, mediante electrocardiogramas de control. Igualmente se deberá realizar monitoreo de los electrolitos séricos del paciente (sodio, potasio, magnesio)</li> <li>• Se recomienda hacer uso de un cardioprotector (Dexrazoxano) en pacientes más vulnerables.</li> <li>• Puede producirse mielosupresión severa, por lo que el monitoreo de la biometría hemática deberá realizarse periódicamente..</li> </ul> |
| <b>Recomendaciones</b>            |   |

- ✓ Reconstituir el vial con Solución Salina 0.9% para obtener una concentración de 2 mg / ml; agitar suavemente hasta que se disuelva; proteger la solución reconstituida de la luz.
- ✓ Si se refrigera el vial una vez reconstituido, puede formarse un producto gelatinoso, sin embargo, al colocar el vial a temperatura ambiente durante un período de 2-4 horas esta volverá al estado líquido para poder ser administrada.
- ✓ Diluir el vial reconstituido con Solución Salina 0.9% o bien Solución Glucosada 5%.
- ✓ Debe administrarse por vía central.



Anexo 5. Evolución de la paciente a lo largo del tratamiento y resultados de laboratorio obtenidos

| Fecha      | Motivo ingreso/hospitalización   | BUN | Cr  | Albumina | Potasio                       | Sodio                    | Leuc | Erit | HB   | HCTO | PLQ | NEU# | LIN# | DFH |
|------------|--|-----|-----|----------|-------------------------------|--------------------------|------|------|------|------|-----|------|------|-----|
| 06/05/2009 |  |     | 0.4 | 4.5      | 4                             | 137                      | 7.9  | 4.9  | 13   | 39.4 | 502 | 5.6  | 2    |     |
| 12/05/2009 | Inicio de quimioterapia.<br>(Cisplatino/Vincristina/Doxorubicina/Ciclofosfamida)   | 3   | 0.5 | 4        | 4.6                           | 140                      | 7.3  | 4.72 | 12.8 | 37.5 | 503 | 4.5  | 2.1  |     |
| 14/05/2009 |  | 2   | 0.5 | 3.7      | 3.3                           | 124<br>117               | 12   | 3.76 | 10.5 | 30.9 | 358 | 9.1  | 2.2  |     |
| 15/05/2009 | Presenta una crisis tónica generalizad. Se reporta la presencia de un evento caracterizado por superversión de la mirada, y postura tónica generalizada de 1 minuto de duración y periodo postictal de 15 a 20 minutos. Se impregna con fenitoína 15 mg/kgdo y de mantenimiento a 7 mg/kg/día. | 3   | 0.4 |          | 4.3<br>3.9<br>3.5<br>2.5<br>3 | 131<br>127<br>116<br>121 | 15   | 3.7  | 10.6 | 30.1 | 289 | 13.2 | 1.2  |     |
| 16/05/2009 | Por parte de nefrología se inicia hidrocortisona como efecto mineralocorticoide esperando mejoría en los niveles de sodio.   | 7   | 0.5 |          | 3<br>3.6<br>4                 | 135<br>136<br>131        | 6.9  | 3.38 | 9.7  | 26.9 | 188 | 5.3  | 1.1  |     |
| 17/05/2009 | Presenta labstix en orina positivo para hemoglobina +++, pensando que esto pudiera ser efecto adverso de la Ciclofosfamida se decide la administración de Mesna.   |     |     |          | 3.1                           | 134                      | 8.1  | 3.85 | 11.2 | 31.6 | 194 | 6    | 1.8  |     |
| 17/05/2009 |  |     |     |          | 2.7<br>6.9<br>3               | 137<br>138<br>138        | 8.1  | 3.7  | 10.8 | 30.1 | 152 | 6.6  | 1.1  |     |
| 19/05/2009 |  |     |     |          | 3.8                           | 133                      | 1.4  | 3.79 | 11   | 30.7 | 166 | 0.9  | 0.4  |     |
| 20/05/2009 |  |     |     |          | 3.5                           | 132                      |      |      |      |      |     |      |      |     |
| 21/05/2009 |  |     |     |          |                               | 135                      | 3.2  | 3.61 | 10.5 | 30   | 67  | 0.4  | 2.8  |     |

|            |  |     |     |   |            |            |      |      |      |      |     |      |     |  |
|------------|--|-----|-----|---|------------|------------|------|------|------|------|-----|------|-----|--|
| 22/05/2009 | Se añadió al manejo fluconazol por lesiones en cavidad oral y administración de unidades formadoras de colonias de granulocitos (Filgrastim).  |     |     |   | 3.5        |            | 2.5  | 3.24 | 9.2  | 26.5 | 105 | 0.2  | 2.3 |  |
| 22/05/2009 |  |     |     |   | 3.7        | 132        | 3    | 3.57 | 10.1 | 29.2 | 103 | 0.2  | 2.8 |  |
| 23/05/2009 |  |     |     |   | 3.8        | 136        | 0.2  | 4.2  | 12.2 | 35.3 | 24  | 0    | 0.2 |  |
| 24/05/2009 |  |     |     |   | 3.8        | 129        | 0.3  | 4.18 | 12   | 34.2 | 21  | 0    | 0.3 |  |
| 24/05/2009 |  |     |     |   | 3.8        | 130        | 0.2  | 4.2  | 12.2 | 35.3 | 24  | 0    | 0.2 |  |
| 25/05/2009 |  |     |     |   | 3.6        | 133        | 0.3  | 4    | 11.5 | 32.8 | 85  | 0    | 0.2 |  |
| 26/05/2009 |  |     |     |   | 3.7        | 131        | 0.5  | 3.88 | 11.4 | 31.7 | 114 | 0.1  | 0.4 |  |
| 27/05/2009 |  | 0.5 | 3.7 |   | 3.6        |            | 8.2  | 3.94 | 11.7 | 32   | 126 | 5.7  | 1.4 |  |
| 27/05/2009 |  |     |     |   | 3.7        | 133        | 2    | 3.91 | 11.3 | 32.2 | 159 | 1.2  | 0.4 |  |
| 28/05/2009 |  | 0.4 |     |   | 3.8        | 135        |      |      |      |      |     |      |     |  |
| 09/06/2009 |  | 11  | 0.4 | 4 | 4.1        | 141<br>134 | 3.8  | 4.16 | 12.1 | 34.6 | 685 | 2.4  | 1.1 |  |
| 11/06/2009 |  |     |     |   | 4.1<br>4.5 | 140<br>137 |      |      |      |      |     |      |     |  |
| 12/06/2009 |  |     |     |   | 4.5        | 134        |      |      |      |      |     |      |     |  |
| 13/06/2009 |  |     |     |   | 3.6        | 131        |      |      |      |      |     |      |     |  |
| 14/06/2009 |  |     |     |   | 3.9        | 134        |      |      |      |      |     |      |     |  |
| 15/06/2009 | También presentó reacción a Cisplatino, mostró eritema en región frontoparietal, oreja y párpados derechos así como ligero dolor al tacto.   |     |     |   | 4          | 133        | 4.3  | 3.87 | 11.2 | 32.1 | 330 | 4.1  | 0.2 |  |
| 16/06/2009 | Segundo esquema (Cisplatino/Vincristina/Doxorubicina/Ciclofosfamida), presenta cardiotoxicidad secundario, por lo que deciden administrar agente quelante para protección del miocardio (Dexrazoxano). |     |     |   | 3.3        | 134        | 25.9 | 4.16 | 12.1 | 34.7 | 252 | 24.1 | 1.8 |  |

|                   |  |    |     |     |            |            |      |      |      |      |     |     |     |  |
|-------------------|--|----|-----|-----|------------|------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| <b>21/06/2009</b> |  | 11 | 0.3 | 3.6 | 2.9        | 135<br>133 | 0.6  | 3.25 | 9.3  | 26.1 | 32  | 0.1 | 0.4 |  |
| <b>22/06/2009</b> |  |    |     |     | 3.7<br>3.2 | 135<br>131 | 0.8  | 4.23 | 12.8 | 34.5 | 50  | 0.4 | 0.3 |  |
| <b>23/06/2009</b> |  |    |     |     | 3.1<br>2.8 | 136<br>134 | 3.2  | 3.83 | 11.3 | 30.9 | 130 | 1.2 | 1.6 |  |
| <b>24/06/2009</b> | Ingreso hospitalario por neutropenia, fiebre y mucositis. Se inicia manejo empírico con antibioticoterapia de amplio espectro, Filgrastim como estimulante de colonias, y antifúngicos para tratamiento de la mucositis. Se indica además transfusión de paquete globular y aféresis plaquetaria.  |    |     |     | 3.7        | 139        | 13.2 | 3.14 | 9.5  | 25.8 | 153 | 9.9 | 2   |  |
| <b>07/07/2009</b> | Inicia tercer esquema de quimioterapia a base de (Cisplatino/Vincristina/Doxorubicina/Ciclofosfamida), además se agrega al tratamiento Dexrazoxano para prevención de cardiotoxicidad por Adriablastina. Conjuntamente se indica medicación para la prevención de náuseas y vómitos, Filgrastim como estimulante de colonias. También se da tratamiento para la mucositis, y se añade restaurador de mucosa gástrica. Se agrega antifúngico para manejo de micosis oral. | 9  | 0.4 | 3.9 | 3.7        | 138        | 4.4  | 3.98 | 11.9 | 33.1 | 339 | 2.9 | 1.2 |  |
| <b>09/07/2009</b> |  |    |     |     | 4.1<br>4.5 | 138        |      |      |      |      |     |     |     |  |
| <b>11/07/2009</b> |  |    |     |     | 3.8        | 134        |      |      |      |      |     |     |     |  |

|                   |  |   |     |     |            |            |      |      |      |      |     |     |     |  |
|-------------------|--|---|-----|-----|------------|------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| <b>12/07/2009</b> | Ingresa por presentar RAM a Adriamicina. Llama la atención que hay un trazo con Qtc de 478 milisegundos y 1 minuto después otro trazo con Qtc de 454 milisegundos. Es sabido que una reacción adversa común secundaria a la administración de Adriamicina es el daño cardíaco. Se indica sulfato de magnesio intravenoso y dieta rica en potasio y magnesio.   |   | 0.4 |     | 3.5        | 135        | 10.7 | 3.73 | 11.4 | 30.8 | 157 | 9.4 | 1.3 |  |
| <b>18/07/2009</b> |  | 8 | 0.3 |     | 2.6<br>2.8 | 134<br>132 | 0.2  | 2.97 | 8.8  | 24.5 | 40  | 0   | 0.2 |  |
| <b>19/07/2009</b> |  |   |     |     | 4.7        | 136<br>120 |      |      |      |      |     |     |     |  |
| <b>20/07/2009</b> |  |   |     |     | 3.9        | 134        | 0.4  | 3.07 | 9.3  | 25.6 | 99  | 0.2 | 0.1 |  |
| <b>21/07/2009</b> |  |   |     |     | 3.4        | 137        | 2.8  | 3.4  | 10.2 | 28.3 | 200 | 2   | 0.5 |  |
| <b>23/07/2009</b> | Ingreso por desequilibrio hidroelectrolítico; hipokalemia, hipomagnesemia, y trombocitopenia   |   | 0.4 |     | 3.7        | 137        | 9.1  | 3.27 | 9.9  | 27.3 | 157 | 6.9 | 1.6 |  |
| <b>23/07/2009</b> |  |   | 0.4 |     | 3.7        | 137        | 9.1  | 3.27 | 9.9  | 27.3 | 157 | 6.9 | 1.6 |  |
| <b>04/08/2009</b> | Se ingresa para realizar laboratorio y gabinete (resonancia magnética de corazón y de cráneo, biometría hemática, hemocultivo). En el reporte de resonancia magnética se reporta: la reducción tumoral con quimioterapia ha llegado a su máxima expresión. La opción quirúrgica queda descartada en función de una pobre disminución de volumen y un alto riesgo de lesión neurológica y vascular. Es enviada a valoración en el instituto nacional de neurología y neurocirugía, para recibir radioterapia. | 9 | 0.4 | 3.8 | 4.1<br>3.7 | 140<br>139 | 2.8  | 3.04 | 9.2  | 26.3 | 333 | 1.6 | 0.6 |  |
| <b>10/08/2009</b> |  |   |     |     | 3.7        | 138        | 5.1  | 4.37 | 13.3 | 39.1 | 330 | 3.3 | 1.3 |  |
| <b>17/08/2009</b> |  |   |     |     | 3.7        | 138        | 4.7  | 4.03 | 12.4 | 35.3 | 265 | 2.9 | 1.1 |  |
| <b>24/08/2009</b> |  |   |     |     | 3.9        | 139        | 4.6  | 3.98 | 12.2 | 35.1 | 321 | 3.2 | 1.1 |  |
| <b>31/08/2009</b> |  |   |     |     | 3.7        | 139        | 4.5  | 3.83 | 11.8 | 33.7 | 338 | 3.4 | 0.7 |  |

|                   |  |    |     |     |     |     |      |      |      |      |     |      |     |  |
|-------------------|--|----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-----|------|-----|--|
| <b>07/09/2009</b> |  |    |     |     | 3.9 | 139 | 4.2  | 3.66 | 11.2 | 31.9 | 337 | 2.9  | 0.4 |  |
| <b>14/09/2009</b> |  |    |     |     | 3.8 | 138 | 5.7  | 3.61 | 11.1 | 31.9 | 314 | 4.6  | 0.9 |  |
| <b>21/09/2009</b> | Durante agosto y septiembre recibe 7 dosis de Vincristina  |    |     |     | 3.3 | 136 | 10.5 | 3.78 | 11.7 | 33.4 | 297 | 8.4  | 1.2 |  |
| <b>15/10/2009</b> | Filgrastim como estimulante de colonias. Además se da tratamiento para la mucositis, restaurador de mucosa gástrica.   | 15 | 0.4 | 4   | 4.1 | 138 | 4.9  | 3.68 | 11.3 | 32.8 | 342 | 3.7  | 0.7 |  |
| <b>20/10/2009</b> | Recibe Cuarto ciclo de quimioterapia. Se cambia Adriblastina por Dactinomicina. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)   | 5  | 0.4 |     | 4.4 | 138 | 1.6  | 3.44 | 10.8 | 29.9 | 205 | 1.4  | 0.1 |  |
| <b>29/10/2009</b> |  |    |     |     | 3.3 | 138 | 33.4 | 3.63 | 11   | 31.3 | 60  | 30.1 | 2.7 |  |
| <b>31/10/2009</b> |  |    |     |     | 3.5 | 139 | 10.6 | 3.77 | 11.5 | 32.2 | 137 | 8.5  | 1.9 |  |
| <b>09/11/2009</b> |  | 9  | 0.4 | 4   | 3.8 | 139 | 1.9  | 3.32 | 10   | 29.1 | 427 | 1.1  | 0.6 |  |
| <b>14/11/2009</b> | Quinto ciclo de quimioterapia a base de (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna) se indicó Filgrastim como estimulante de colonias. Se transfundió un paquete globular por anemia (hemoglobina de 10mg/dl) |    |     |     | 4.1 | 135 | 0.9  | 3.4  | 9.3  | 29.9 | 254 | 0.7  | 0.2 |  |
| <b>21/11/2009</b> |  |    |     |     | 3.1 | 135 | 2.2  | 4.44 | 13.4 | 37.8 | 28  | 0.7  | 0.2 |  |
| <b>22/11/2009</b> |  |    |     |     | 4   | 139 | 25.9 | 3.79 | 11.4 | 32.5 | 65  | 18.1 | 5.2 |  |
| <b>25/11/2009</b> | Fiebre en estudio. Manejo con antibiótico (Ceftriaxona) y transfusión de plaquetas.  |    |     |     | 3.8 | 140 | 12.5 | 4.66 | 14   | 39.5 | 139 | 10.1 | 2.1 |  |
| <b>02/12/2009</b> | En esta ocasión ingresa para realización de resonancia magnética, biometría hemática, química sanguínea y hemocultivo.   | 13 | 0.4 | 4.1 | 3.8 | 136 | 1.9  | 3.88 | 11.4 | 33.4 | 295 | 1.3  | 0.4 |  |
| <b>10/12/2009</b> | Rabdomiosarcoma embrionario parameningeo, Ingres para aplicación de sexto ciclo de quimioterapia. . (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)   | 15 | 0.4 | 4   | 3.9 | 141 | 3.2  | 3.67 | 10.7 | 31.8 | 340 | 2.2  | 0.6 |  |
| <b>20/12/2009</b> |  | 17 | 0.6 | 4.3 | 3.9 | 135 | 0.4  | 4.14 | 12.3 | 34.6 | 15  | 0    | 0.3 |  |
| <b>21/12/2009</b> | Trombocitopenia/neutropenia. Presenta epistaxis secundaria a trombocitopenia   |    |     |     |     |     | 1.7  | 3.2  | 9.8  | 27.2 | 73  | 0.1  | 1.5 |  |

|                   |  |    |     |     |     |     |      |      |      |      |     |      |     |  |
|-------------------|--|----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-----|------|-----|--|
| <b>23/12/2009</b> |  |    |     |     | 4   | 139 | 22   | 4.23 | 13.4 | 36.8 | 42  | 19.1 | 2   |  |
| <b>24/12/2009</b> | Se descartó apendicitis y colitis, recibió tratamiento para la mucositis, estimulante de colonias (Filgrastim)   |    |     |     |     |     | 30.1 | 4.33 | 14.4 | 38.1 | 43  | 22.6 | 4.8 |  |
| <b>11/01/2010</b> | 11-17ENE10 7 CICLO DE QUIMIOTERAPIA. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)  | 12 | 0.5 | 4.1 | 3.8 | 138 | 2.3  | 3.8  | 11.3 | 32.6 | 261 | 1.2  | 0.9 |  |
| <b>22/01/2010</b> |  | 10 | 0.5 |     | 3.9 | 134 | 1    | 3.41 | 10.1 | 28.8 | 37  | 0.1  | 0.8 |  |
| <b>25/01/2010</b> | Fiebre; leucopenia leve; sinusitis aguda no especificada. Tratamiento médico con Ondastetron, Filgastim, Ranitidina, Vancomicina, Cefepima, Ibuprofeno, Paracetamol                  |    |     |     |     |     | 24.5 | 3.27 | 10   | 28   | 255 | 19.4 | 3.2 |  |
| <b>08/02/2010</b> |  | 9  | 0.5 | 3.8 | 3.5 | 137 | 2.5  | 3.09 | 9.5  | 27.4 | 383 | 1.7  | 0.7 |  |
| <b>13/02/2010</b> |  |    |     |     |     |     | 1.7  | 4.05 | 12.6 | 35.4 | 181 | 1.5  | 0.2 |  |
| <b>14/02/2010</b> |  |    |     |     |     |     | 1.7  | 4.05 | 12.6 | 35.4 | 181 | 1.5  | 0.2 |  |
| <b>20/02/2010</b> |  |    |     |     |     |     | 2.8  | 4.38 | 14   | 38.1 | 21  | 1.1  | 1.1 |  |
| <b>21/02/2010</b> | Octavo ciclo de quimioterapia. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)  |    |     |     |     |     | 19.6 | 3.33 | 10.3 | 29.5 | 224 | 18.2 | 0.6 |  |
| <b>10/03/2010</b> | Trombocitopenia post-quimioterapia (transfusión de plaquetas y administración de Filgrastim)   | 10 | 0.5 | 4.1 | 3.6 | 137 | 6.8  | 3.61 | 11.1 | 32.3 | 339 | 6.1  | 0.6 |  |
| <b>21/03/2010</b> | 10-16/03/10 (noveno ciclo de quimioterapia. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)) realización de estudios de imagen (TAC DE TORX, RM DE CRANEO CON GADOLINEO, PET SCAN)) | 10 | 0.4 | 4.1 | 3.7 | 137 | 0.4  | 4.69 | 13.9 | 40.5 | 17  | 0    | 0.4 |  |
| <b>23/03/2010</b> | Neutropenia y fiebre. Se decide iniciar cobertura antibiótica con Ceftazidima 100 mg/kg/día y Amikacina 15 mg/kg/día.  |    |     |     | 3.8 | 140 | 13.8 | 2.83 | 8.8  | 24.7 | 187 | 12.4 | 0.6 |  |
| <b>08/04/2010</b> |  | 10 | 0.5 | 4   | 3.8 | 140 | 2.5  | 4.33 | 13.2 | 39   | 277 | 1.8  | 0.6 |  |
| <b>18/04/2010</b> |  |    |     |     | 3.6 | 135 | 0.2  | 3.09 | 9.6  | 27.1 | 50  | 0.1  | 0.1 |  |
| <b>19/04/2010</b> | 08-14/04/10 10º CICLO DE QUIMIOTERAPIA. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)   |    |     |     |     |     | 1.7  | 2.57 | 8    | 22.6 | 55  | 0.4  | 1   |  |

|                   |  |    |     |     |     |     |      |      |      |      |     |      |     |  |
|-------------------|--|----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-----|------|-----|--|
| <b>21/04/2010</b> | TRANSFUSIÓN DE FÉRESIS PLAQUETARIA, se encuentra con Ceftazidima y Vancomicina como esquema antimicrobiano   |    |     |     |     |     | 16.4 | 3.78 | 11.9 | 32.8 | 203 | 9.3  | 5.4 |  |
| <b>06/05/2010</b> | 06-12 onceavo ciclo de quimioterapia. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)   | 9  | 0.5 | 3.8 | 3.6 | 139 | 2.8  | 3.6  | 10.7 | 31.3 | 269 | 2    | 0.3 |  |
| <b>17/05/2010</b> |  |    |     |     |     |     | 0.6  | 3.56 | 10.7 | 30.5 | 23  | 0.2  | 0.4 |  |
| <b>19/05/2010</b> | Aféresis plaquetaria   |    |     |     |     |     | 10.6 | 3.27 | 9.8  | 28.3 | 136 | 10   | 0.5 |  |
| <b>07/06/2010</b> | 07-12/06/10 El día de hoy acude para aplicación de doceavo ciclo de quimioterapia. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)                    | 12 | 0.5 | 3.8 | 3.8 | 137 | 3.6  | 3.48 | 10.5 | 31   | 298 | 3.1  | 0.3 |  |
| <b>18/06/2010</b> |  |    |     |     |     |     | 0.4  | 3.36 | 10.2 | 29.2 | 33  | 0.1  | 0.3 |  |
| <b>19/06/2010</b> | Acude por presentar pico febril aislado de 38° C, por lo que se decidió tomar estudios de gabinete y laboratorio y cubrir con antibióticos.            |    |     |     |     |     | 6.5  | 2.99 | 9.2  | 26   | 132 | 4.9  | 0.7 |  |
| <b>05/07/2010</b> | 13 ciclo de quimioterapia Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)  | 13 | 0.5 | 4   | 3.6 | 137 | 2.7  | 3.47 | 10.6 | 31   | 297 | 1.8  | 0.9 |  |
| <b>16/07/2010</b> |  | 9  | 0.4 | 4.1 | 3.3 | 134 | 0.3  | 3.09 | 9.7  | 27.3 | 23  | 0    | 0.2 |  |
| <b>18/07/2010</b> |  |    |     |     |     |     | 6.9  | 4.07 | 11.8 | 34.6 | 151 | 5.9  | 0.7 |  |
| <b>19/07/2010</b> | Neutropenia y fiebre; convalecencia.tras quimioterapia; anemia no especificada   |    |     |     |     |     | 13.5 | 4.08 | 12.4 | 34.4 | 82  | 10.7 | 1.6 |  |
| <b>09/08/2010</b> | Ingres para recibir 14 tratamiento de quimioterapia a base de (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)   | 10 | 0.5 | 4   | 3.6 | 138 | 5.5  | 4.18 | 12   | 35.7 | 275 | 4.3  | 1   |  |
| <b>12/08/2010</b> | 09-15/08/10  |    |     |     | 3.9 | 132 |      |      |      |      |     |      |     |  |
| <b>20/08/2010</b> | FEBRICULA Y TROMBOCITOPENIA. Se indica: Aféresis plaquetaria y tratamiento farmacológico en base a Filgrastim, Ciprofloxacino, Paracetamol, Ranitidina |    |     |     | 3.7 | 135 | 0.5  | 3.7  | 10.9 | 30.8 | 40  | 0.2  | 0.3 |  |
| <b>21/08/2010</b> | 20-22/08/10  |    |     |     |     |     | 8.3  | 3.27 | 9.5  | 27.4 | 291 | 4.8  | 3   |  |
| <b>06/09/2010</b> | Rabdomiosarcoma parameningeo, Sesión de quimioterapia 15 (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)  | 11 | 0.4 | 4.1 | 4.1 | 136 | 2.2  | 3.58 | 10.4 | 30.8 | 309 | 1.1  | 1   |  |

|            |  |    |     |   |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
|------------|--|----|-----|---|-----|-----|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| 09/09/2010 | 06-14/09/10  |    |     |   |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
| 17/09/2010 |  |    |     |   |     |     | 0.3 | 3.15 | 9.1  | 26.8 | 27  | 0.1 | 0.1 |  |
| 19/09/2010 | Ingresa por FEBRICULA Y TROMBOCITOPENIA. Se inicia tratamiento con Paracetamol, Ceftazidima, Amikacina, Filgastim, Ranitidina, Ketorolaco, Hidrocortisona, hidratación intravenosa con solución mixta  |    |     |   |     |     | 6   | 3.55 | 10.6 | 30.2 | 110 | 5   | 0.4 |  |
| 04/10/2010 | 04-10/10/10 APLICACION DE CICLO NUMERO 16 DE QUIMIOTERAPIA Y ESTUDIOS DE CONTROL. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna) 6-10-2010. Se le tomo una resonancia magnética donde se comparó con la última donde no se reportan cambios en el tamaño y consistencia de la tumoración, también se tomó tac de tórax con contraste donde no se reportan ganglios sugestivos de metástasis. | 10 | 0.4 | 4 | 3.7 | 138 | 2.7 | 3.28 | 9.5  | 28.3 | 258 | 2   | 0.6 |  |
| 15/10/2010 |  |    |     |   |     |     | 0.4 | 3.26 | 10.3 | 27.9 | 20  | 0.1 | 0.3 |  |
| 17/10/2010 | Efectos post quimioterapia. ingresa para aféresis plaquetaria radiada, Filgrastim y toma de biometría hemática   |    |     |   |     |     | 2   | 3.55 | 10.5 | 31.1 | 107 | 1.3 | 0   |  |
| 01/11/2010 | Admisión para quimioterapia antineoplásica. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)   | 12 | 0.4 | 4 | 3.9 | 140 | 2.6 | 3.2  | 9.8  | 28.2 | 186 | 1.7 | 0.5 |  |
| 05/11/2010 | 01-07/11/10  |    |     |   | 4.4 | 134 |     |      |      |      |     |     |     |  |
| 12/11/2010 | Se inicia manejo con Ceftazidima a 100 mgkgdia, Amikacina 7.5mgkgdo, Filgrastim 300 microgramos cada 24 horas, también se transfundirá paquete globular y feresis plaquetaria.   | 10 | 0.4 | 4 | 3.3 | 143 | 0.4 | 2.7  | 8.5  | 23.9 | 18  | 0.1 | 0.2 |  |
| 14/11/2010 | NEUTROPENIA + FIEBRE + ANEMIA  |    |     |   |     |     | 4.1 | 3.48 | 11.1 | 31.3 | 106 | 3.7 | 0.4 |  |
| 01/12/2010 | 02-07/12/10 Admisión para quimioterapia antineoplásica 18 último ciclo. (Vincristina/Dactinomicina/Ciclofosfamida/Mesna)   | 14 | 0.5 | 4 | 3.7 | 139 | 3.3 | 3.28 | 10.4 | 29.6 | 228 | 2.5 | 0.6 |  |
| 11/12/2010 |  |    | 0.4 |   | 3.3 | 141 | 0.3 | 3.23 | 9.6  | 29   | 45  | 0.1 | 0.2 |  |



|                   |  |    |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |  |
|-------------------|--|----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| <b>12/12/2010</b> | Ingresa para realizar transfusión de plaquetas   |    |     |     | 4   | 137 | 0.5  | 2.61 | 7.7  | 23.2 | 67  | 0.2 | 0.3 |  |
| <b>14/12/2010</b> | 11-17/12/10  |    |     | 3.5 |     |     | 12.8 | 4.4  | 13.8 | 39.5 | 139 | 9.6 | 2.2 |  |
| <b>21/01/2011</b> | 21-22/01/11<br>Ingresa para toma de laboratorios y vigilancia de convalecencia postquimioterapia           | 14 | 0.4 | 4   | 4.1 | 135 | 5.6  | 3.92 | 11.2 | 35.8 | 260 | 4.1 | 0.9 |  |
| <b>19/02/2011</b> | 18-19/02/11<br>Resonancia magnética de cráneo, la cual se reportó sin presencia de neoplasia.              |    | 0.5 |     | 4   | 138 | 4    | 3.78 | 11.1 | 34.3 | 231 | 3   | 0.9 |  |
| <b>12/03/2011</b> | 11-21/03/11<br>Ingresa para toma de laboratorios, los cuales solo reportan Anemia Normocítica Normocronica | 13 | 0.5 | 3.9 | 4   | 138 | 3.3  | 3.99 | 11.2 | 36.5 | 238 | 2   | 1.2 |  |
| <b>18/04/2011</b> | 18-20/04/11 Toma de biopsia de oído derecho + liberación de sinequias nasales + fulguración de cornetes    |    |     |     | 3.9 | 136 |      |      |      |      |     |     |     |  |
| <b>06/06/2011</b> |  | 11 | 0.4 | 3.8 | 4   | 141 | 2.6  | 2.91 | 9.1  | 24.8 | 150 | 1.6 | 0.9 |  |
| <b>07/06/2011</b> |  |    |     |     | 4   | 139 | 2.5  | 3.82 | 10.9 | 33.6 | 147 | 1.8 | 0.6 |  |
| <b>08/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.1 | 140 | 3.5  | 4.8  | 14.3 | 41.8 | 122 | 2.3 | 1.1 |  |
| <b>09/06/2011</b> |  |    |     |     | 4   | 141 | 4    | 3.84 | 11.4 | 33.8 | 146 | 2.8 | 0.8 |  |
| <b>10/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.3 | 139 | 3.6  | 3.64 | 10.9 | 32.1 | 160 | 2.8 | 0.4 |  |
| <b>11/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.2 | 139 | 2.7  | 3.54 | 10.5 | 30.9 | 175 | 1.7 | 0.8 |  |
| <b>12/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.1 | 139 | 3.6  | 3.69 | 10.7 | 32.4 | 189 | 2.4 | 1.1 |  |
| <b>13/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.2 | 140 | 2.9  | 3.67 | 11.2 | 32.6 | 196 | 2.1 | 0.8 |  |
| <b>14/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.1 | 137 | 2.6  | 3.36 | 9.9  | 29.7 | 194 | 1.8 | 0.7 |  |
| <b>15/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.3 | 139 | 2.2  | 3.19 | 9.3  | 28.1 | 175 | 1.6 | 0.5 |  |
| <b>16/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.4 | 139 | 1.7  | 3.07 | 9.3  | 26.9 | 169 | 1.4 | 0.2 |  |
| <b>17/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.3 | 139 | 0.8  | 3.02 | 9.1  | 26.8 | 154 | 0.6 | 0.1 |  |
| <b>18/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.6 | 140 | 1    | 4.11 | 12.3 | 36.6 | 134 | 0.5 | 0.4 |  |
| <b>19/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.2 | 137 | 0.6  | 3.97 | 11.9 | 35.2 | 119 | 0.4 | 0.2 |  |
| <b>20/06/2011</b> |  |    |     |     | 4.2 | 137 | 0.5  | 3.75 | 11.5 | 33.3 | 94  | 0.3 | 0.2 |  |

|                   |   |    |     |   |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
|-------------------|---|----|-----|---|-----|-----|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| <b>21/06/2011</b> | Cursa con RECAIDA DE RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO, ingresa para segundo ciclo largo (14días) de quimioterapia con IFOSFAMIDA y MESNA. Importante vigilancia de gasto urinario (100ml/m2/hra), presencia de hemoglobina en orina, electrolitos séricos y biometría hemática diariamente.   |    |     |   |     |     | 0.5 | 3.66 | 11   | 32.8 | 84  | 0.2 | 0.2 |  |
| <b>23/06/2011</b> |   | 15 | 0.4 |   | 3.9 | 141 | 0.7 | 3.77 | 11.3 | 33.3 | 146 | 0.2 | 0.2 |  |
| <b>25/06/2011</b> |   | 18 | 0.4 |   | 3.8 | 142 | 1.1 | 3.45 | 10.1 | 31.1 | 107 | 0.6 | 0.1 |  |
| <b>26/06/2011</b> | En cuanto a su padecimiento actual lo inició desde el martes 21.06.11 con palpitations por lo que la trajeron a urgencias donde le realizaron un electrocardiograma que reportaron normal y biometría hemática la cual reporto: Leucocitos 0.7, Hemoglobina de 11.3, plaquetas de 146,000, segmentados 24, bandas 0, lo cual era esperado por la quimioterapia, sin embargo, persistió con el cuadro, además de episodios de diarreas alternadas con heces fecales de consistencia solida-compacta, el día de hoy presentó fiebre a las 5:30pm de 38 grados Celsius, malestar general, rinorrea hialina, por lo que se decide ingresar el día de hoy para estudio del cuadro además de estudios de imagen y para toma de química sanguínea, biometría hemática y hemocultivo, examen general de orina y urocultivo. Se indica Antibioticoterapia, manejo antipirético en caso de ser necesario, protección gástrica y estimulante de la producción de leucocitos. |    |     |   | 4.1 | 140 | 3.3 | 3.18 | 9.4  | 28.5 | 85  | 2.5 | 0.6 |  |
| <b>27/06/2011</b> | 24-27-6-2011  |    |     |   | 3.9 | 140 | 8.6 | 4.06 | 12.7 | 36.2 | 73  | 7.1 | 0.9 |  |
| <b>11/07/2011</b> |   | 12 | 0.5 | 4 | 3.2 | 143 | 4.2 | 4.35 | 13.1 | 39.2 | 228 | 2.8 | 0.9 |  |
| <b>11/07/2011</b> |   |    |     |   |     |     | 3   | 4.1  | 12.2 | 36.4 | 209 | 1.7 | 1   |  |
| <b>17/07/2011</b> |   |    |     |   | 4.3 | 139 | 5.1 | 3.84 | 11.9 | 34.8 | 233 | 3.7 | 1.2 |  |
| <b>21/07/2011</b> |   |    |     |   | 4.2 | 141 | 4   | 3.62 | 10.9 | 32.6 | 236 | 3.6 | 0   |  |
| <b>25/07/2011</b> |   |    |     |   | 4   | 138 | 1.5 | 3.37 | 10   | 30.3 | 153 | 1.1 | 0.3 |  |

|                   |   |    |     |     |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
|-------------------|---|----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| <b>28/07/2011</b> | Ingresa para administración de quimioterapia. Urocultivo con crecimiento de Escherichia coli sensible a NITROFURANTOINA, AMINOGLUCOSIDO, y resistente a CEFTRIAXONA se decide adicionar NITROFURANTOINA vía oral a la terapia |    |     |     | 3.7 | 139 | 0.7 | 3.04 | 9.6  | 27.4 | 123 | 0.4 | 0.1 |  |
| <b>02/08/2011</b> |   |    |     |     | 3.7 | 142 | 2.3 | 3.92 | 11.7 | 35.6 | 61  | 1   | 0.7 |  |
| <b>04/08/2011</b> | Ingresa para toma de laboratorios postquimioterapia y transfusión plaquetaria   |    |     |     |     |     | 9.9 | 3.48 | 11   | 31.8 | 190 | 8.1 | 0.3 |  |
| <b>22/08/2011</b> | Aplicación de VINCRISTINA, toma de laboratorios.  |    |     |     |     |     | 2.7 | 3.42 | 11.3 | 31.6 | 221 | 1.7 | 0.8 |  |
| <b>29/08/2011</b> | Aplicación de VINCRISTINA.  |    |     |     |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
| <b>05/09/2011</b> | Aplicación de VINCRISTINA.  |    |     |     |     |     | 3.3 | 3.36 | 10.8 | 30.9 | 203 | 2.3 | 0.9 |  |
| <b>12/09/2011</b> | Aplicación de VINCRISTINA. Transfusión de paquete globular secundario a resultados arrojados por la toma de laboratorios.   |    |     |     |     |     | 3.1 | 3.31 | 10.5 | 30.4 | 206 | 1.6 | 1.3 |  |
| <b>19/09/2011</b> | Aplicación de VINCRISTINA.  |    |     |     |     |     | 3.2 | 4.2  | 13.1 | 38.7 | 216 | 2   | 0.7 |  |
| <b>26/09/2011</b> | Aplicación de VINCRISTINA.  |    |     |     |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
| <b>17/10/2011</b> |   | 10 | 0.4 | 4   | 3.9 | 141 | 3.9 | 3.72 | 11.3 | 34.2 | 234 | 3.1 | 0.6 |  |
| <b>22/10/2011</b> |   |    |     |     | 4   | 140 | 3.7 | 3.5  | 10.7 | 32.2 | 182 | 3.1 | 0.5 |  |
| <b>28/10/2011</b> |   |    |     |     |     |     | 0.4 | 3.03 | 9.2  | 27.4 | 115 | 0.2 | 0.1 |  |
| <b>31/10/2011</b> |   |    |     |     |     |     | 0.4 | 3.69 | 11.9 | 33   | 34  | 0.2 | 0.1 |  |
| <b>01/11/2011</b> | Cursa con nausea posterior a la administración de ciclo de quimioterapia. Laboratorios arrojan Trombocitopenia la cual se corrige con transfusión de aféresis plaquetaria, Neutropenia secundaria a tratamiento.              |    |     |     |     |     | 0.6 | 3.72 | 11.3 | 33.3 | 117 | 0.3 | 0.3 |  |
| <b>14/11/2011</b> |   | 12 | 0.3 | 3.9 | 3.9 | 139 | 5.7 | 3.62 | 10.8 | 32.7 | 140 | 4.5 | 0.7 |  |
| <b>19/11/2011</b> |   |    |     |     |     |     | 3.3 | 3.23 | 10.4 | 29.5 | 126 | 2.5 | 0.5 |  |
| <b>24/11/2011</b> |   |    |     |     |     |     | 0.5 | 2.87 | 9    | 25.7 | 102 | 0.3 | 0.1 |  |
| <b>27/11/2011</b> |   |    |     |     |     |     | 0.4 | 3.6  | 11.2 | 32.1 | 66  | 0.2 | 0.1 |  |

|                   |   |    |     |   |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
|-------------------|---|----|-----|---|-----|-----|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| <b>29/11/2011</b> | Administración de ciclo de quimioterapia. laboratorios arrojan Trombocitopenia la cual se corrige con transfusión de aféresis plaquetaria   |    |     |   |     |     | 0.3 | 3.31 | 9.9  | 28.9 | 184 | 0.1 | 0.1 |  |
| <b>01/12/2011</b> |   |    |     |   | 3.7 | 134 | 0.2 | 3.47 | 11.2 | 30.8 | 185 | 0.1 | 0.1 |  |
| <b>03/12/2011</b> |   |    |     |   |     |     | 0.3 | 2.69 | 8.3  | 23.7 | 94  | 0.1 | 0.1 |  |
| <b>04/12/2011</b> | Ingresa en esta ocasión por presentar fiebre posterior a su egreso de la última quimioterapia con IFOSFAMIDA y MESNA la cual duró del 15 al 29 de noviembre. Se inicia tratamiento para neutropenia febril con antibioticoterapia, factor estimulante de colonias por presentar neutropenia. Debido a los niveles de hemoglobina y trombocitos se indicó la transfusión de concentrado eritrocitario y aféresis plaquetaria, la cual se realizó sin complicaciones. |    |     |   |     |     | 0.7 | 3.43 | 11.3 | 30.2 | 119 | 0.3 | 0.2 |  |
| <b>17/12/2011</b> |   | 8  | 0.5 | 4 | 4   | 141 | 5.6 | 3.69 | 11.5 | 33.1 | 100 | 3.4 | 1.3 |  |
| <b>20/12/2011</b> |   |    |     |   |     |     | 3.7 | 3.75 | 11.1 | 33.8 | 110 | 2.2 | 0.8 |  |
| <b>26/12/2011</b> |   |    |     |   |     |     | 1   | 3.32 | 9.9  | 29.9 | 123 | 0.6 | 0.3 |  |
| <b>31/12/2011</b> | Acude para administración y vigilancia de ciclo de quimioterapia. Con episodios de nausea y vómitos, secundario a ello presenta pirosis la cual se trata con Leche de magnesia con adecuada respuesta. Presentó disminución en hemoglobina con un valor de 9.9 g/dl por lo que se transfunde un paquete de concentrado eritrocitario irradiado.   |    |     |   |     |     | 0.4 | 3.79 | 11.2 | 34.2 | 69  | 0.1 | 0.1 |  |
| <b>03/01/2012</b> |   | 18 | 0.4 |   | 3.6 | 134 | 0.2 | 3.96 | 12.1 | 35.1 | 122 | 0.1 | 0.1 |  |
| <b>05/01/2012</b> |   |    |     |   |     |     | 0.4 | 3.06 | 9    | 27.4 | 152 | 0.2 | 0.2 |  |

|                   |  |    |     |     |     |     |     |      |      |      |     |     |     |  |
|-------------------|--|----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--|
| <b>07/01/2012</b> | Esta ocasión ingresa por presentar fiebre y neutropenia secundario a ultima sesión de quimioterapia, se transfunde concentrado eritrocitario y se da manejo con antibioticoterapia de amplio espectro (Ceftazidima y Amikacina) y estimulador de colonias. Presentó fiebre y neutropenia. . Recibió tratamiento de quimioterapia CON IFOSMAIDA + MESNA hace 1 semana. Fue transfundida con paquete eritrocitario. Tratamiento con: HIDROCORTISONA, ENTEROGERMIA, FORTUM, XYLOPROCT PLUS, FLAGYL, MOTRIN, DOLAC, MELOX, RANISEN, BICLIN, NEUPOGEN, DIFLUCAN, CLAFORAN Y GELCLAIR. |    |     |     |     |     | 2.6 | 4.13 | 12.8 | 36.9 | 74  | 2   | 0.4 |  |
| <b>16/03/2012</b> |  |    |     |     | 3.8 | 140 | 5.5 | 3.91 | 12.4 | 35.8 | 162 | 3.7 | 0.9 |  |
| <b>23/03/2012</b> |  | 13 | 0.5 | 4.4 | 4   | 139 | 5.7 | 3.92 | 12.2 | 36.8 | 174 | 4.7 | 0.8 |  |
| <b>30/03/2012</b> |  |    |     |     | 4   | 141 | 3.9 | 3.48 | 11.1 | 32.5 | 162 | 3.3 | 0.2 |  |
| <b>03/04/2012</b> |  |    |     |     |     |     | 1.3 | 3.39 | 10.5 | 31.5 | 104 | 1.1 | 0.2 |  |
| <b>05/04/2012</b> | 23/03/12- 07/04/12<br>En este ciclo de quimioterapia presenta dolor muscular como reacción adversa. Los laboratorios mostraron descenso en la hemoglobina por lo que se transfunde.  | 7  | 0.5 |     | 4.4 | 141 | 0.5 | 3.53 | 9.3  | 32.7 | 96  | 0.3 | 0.1 |  |
| <b>09/04/2012</b> |  | 13 | 0.5 |     |     |     | 0.3 | 4.24 | 12.9 | 38.1 | 80  | 0.2 | 0.1 |  |
| <b>11/04/2012</b> |  |    |     |     |     |     | 0.3 | 3.44 | 10.3 | 31.3 | 97  | 0.1 | 0.2 |  |
| <b>13/04/2012</b> | Reingresa para mejorar condiciones postquimioterapia, presenta trombocitopenia, leucopenia, fiebre, astenia y adinamia. se decide transfundir aféresis plaquetaria, y se administra estimulador de colonias. además los laboratorios indican hipomagnesemia grave, la cual se corrigió con administración de magnesio por vía intravenosa  |    |     |     |     |     | 1.5 | 3.3  | 10.9 | 30.3 | 54  | 1.3 | 0.1 |  |

|                   |   |   |     |          |                               |                                 |     |      |      |      |     |     |     |
|-------------------|---|---|-----|----------|-------------------------------|---------------------------------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|
| <b>23/04/2012</b> | Se realizaron estudios de laboratorio (biometría hemática y química sanguínea) como estudio previo al inicio de quimioterapia en el que se encuentra leucopenia y trombocitopenia por lo que se cancela este ciclo y se reprograma.   | 8 | 0.5 | 4.4      | 3.7                           | 139                             | 2   | 3.77 | 11.5 | 33.2 | 79  | 1.7 | 0.2 |
| <b>30/04/2012</b> |   | 7 | 0.5 | 4.3      | 3.7                           | 141                             | 2.7 | 3.57 | 11   | 31.5 | 110 | 1.9 | 0.5 |
| <b>05/05/2012</b> |   |   |     |          |                               |                                 | 2.5 | 3.68 | 10.9 | 33.3 | 138 | 1.6 | 0.7 |
| <b>08/05/2012</b> | Ingresa para realización de punción lumbar y administración de quimioterapia. Durante su estancia no se presentan datos de toxicidad a la quimioterapia. Refiere dolor a nivel cervical.  | 3 | 0.4 | 3.8<br>4 | 3.6<br>3.9<br>3.9<br>4<br>3.6 | 142<br>135<br>135<br>129<br>138 | 3.3 | 3.43 | 10.7 | 30.7 | 155 | 2.5 | 0.4 |
| <b>09/05/2012</b> | Se agrega al diagnóstico tubulopatía por cisplatino y actualmente con probable meningitis química y sepsis. Se inicia norepinefrina por tender a la hipotensión, presenta datos de hipotermia, se amplía esquema antibioterapia (CETAZIDIMA/VANCOMICINA Y FLUCONAZOL). a nivel electrolítico sodio en valores inferiores por lo que se ajusta aporte intravenoso, y se mantiene en hiperhidratación por tubulopatía. labstix arroja sangre y glucosurias. Sedación y analgesia con fentanilo y midazolam. | 4 | 0.5 |          | 3.9<br>3.4                    | 141<br>140                      | 1.8 | 5.48 | 15.3 | 45.2 | 115 | 1.4 | 0.3 |
| <b>10/05/2012</b> |   | 7 | 0.5 |          | 3.6<br>4.1                    | 144<br>141                      | 1.3 | 5.67 | 15.9 | 47.1 | 118 | 1.2 | 0.1 |
| <b>11/05/2012</b> | Ya sin sedación, además se logra suspender apoyo de norepinefrina. Los electrolitos ya se encuentran en rangos normales, sin embargo aun con descontrol glucémico que requiere de administración de bolos de insulina. Continua cobertura antibiótica establecida, se inicia NEUPOGEN   |   |     |          | 4.1                           | 144                             | 1   | 5.13 | 13.6 | 42.8 | 92  | 0.8 | 0   |

|                   |  |    |     |     |     |            |      |      |      |      |     |      |     |      |
|-------------------|--|----|-----|-----|-----|------------|------|------|------|------|-----|------|-----|------|
| <b>12/05/2012</b> | Se decide suspender el aporte de Mg en soluciones de base (por hipermagnesemia) y por hiperkalemia se disminuye el aporte de potasio, no ha ameritado dosis adicionales de insulina, con mejoría en el estado de somnolencia, aun bradipsíquica, dislálica | 9  | 0.4 |     | 5.7 | 145        | 1.4  | 4.5  | 12.8 | 37.5 | 56  | 1.1  | 0.2 |      |
| <b>13/05/2012</b> | Continúa con NEUPOGEN, se transfunde aféresis plaquetaria. Gastrointestinal tolera la vía oral aunque acepta poco, se agrega LACTULOSA. Tiende a la hipertensión arterial secundario a sobrecarga hídrica por hiperhidratación, se emplea diurético.       |    |     | 3.4 | 4.2 | 144        | 1.7  | 4.76 | 12.6 | 39.9 | 145 | 1.3  | 0.3 |      |
| <b>14/05/2012</b> | Hemodinamicamente con hipertensión arterial asociada a irritabilidad e Hipervolemia.   | 10 | 0.5 |     | 3.1 | 146        | 5.1  | 4.58 | 12.9 | 37.9 | 80  | 1.8  | 2.8 |      |
| <b>14/05/2012</b> |  |    |     |     | 3.7 | 145        | 2.2  | 4.52 | 12.5 | 38   | 99  | 1.7  | 0.4 |      |
| <b>15/05/2012</b> |  |    |     |     | 5.1 | 143        | 11   | 5.46 | 14.7 | 46.7 | 89  | 9    | 0.3 |      |
| <b>16/05/2012</b> |  |    |     |     | 4.4 | 143        | 22.9 | 5.07 | 13.8 | 42.7 | 61  | 19.7 | 2.3 | 14.1 |
| <b>18/05/2012</b> |  | 13 | 0.5 | 4.4 | 4.4 | 133        | 16.9 | 5.33 | 14.5 | 44.1 | 124 | 15.5 | 0.8 |      |
| <b>19/05/2012</b> |  | 8  | 0.4 | 4   | 4.1 | 133<br>132 |      |      |      |      |     |      |     |      |

## BIBLIOGRAFÍA

- 220, N. (JULIO de 2017). *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016. Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Obtenido de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287258/NOM-220-SSA1-2016.pdf>
- Bowen D, G. I. (s.f.). The relationship among transport, intracellular binding, and inhibition of RNA synthesis by actinomycin D in Ehrlich ascites tumor cells in vitro. *Cancer Res* 1975, 3054-3060.
- Cancer, I. N. (2014). Mexico.
- Cardis E, H. M. (2011). The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clinical Oncology: A Journal of the Royal College of Radiologists* , 251-260.
- CeNSIA. (enero de 2018). *Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia*. Obtenido de <https://www.gob.mx/salud/censia/acciones-y-programas/programa-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia>
- Chen B, P. X. (2007). Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicology*, 1147-55.
- COFEPRIS. (2014.). *Farmacovigilancia*. Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Antecedentes.aspx>
- COFEPRIS. . (2014). Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Antecedentes.aspx>
- Cooper HL, B. R. (s.f.). The mechanism by which actinomycin D inhibits protein synthesis in animal cells. *Nature* 1977, 527-9.
- Crist W, G. E. (1995). The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*, 610-630.
- Crist WM, A. J. (2001). Intergroup rhabdomyosarcoma study IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 19, 3091-3102.
- David KA, P. J. (2005). Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *American Journal of Clinical Oncology*, 277-80.
- Donaldson SS, M. J. (s.f.). Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiation in children with rhabdomyosarcoma. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys (in press)*.



- E., F. (s.f.). The clinical use of actinomycin. . *Cancer Chemther Rep*, 49-54.
- Ferlay J, S. I. (Febrero de 2017). OMS. Recuperado el Julio de 2017, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- GLOBOCAN. (2012). *Estimated Cancer Incidence. Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Obtenido de [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
- GLOBOCAN. (2012). *Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Obtenido de [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
- Gurney JG, Y. J. (s.f.). *Soft tissue sarcomas*. Bethesda, Md: National Cancer Institute: In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.
- Hsu WL, P. D. (2013). The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors. 1950-2001. *Radiation Research*, 361-382.
- Institute, N. C. (Julio de 2017). NCI. Obtenido de <http://www.cancer.gov/espanol>
- L., K. (2011). Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing. . *British Journal of Cancer* , 12-18.
- Maurer HM, B. M. (1988). The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: A final report. . *Cancer* 61., 209-220.
- Maurer HM, G. E. (1993). The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 71, 1904-1922.
- McGuire DB, F. J. (2013). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. . *Support Care Cancer*. , 3165-77.
- NCI. (Julio de 2017). INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol>
- NOM-220, N. O. (Julio de 2017). *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Obtenido de [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017)
- NV., C. M. (2005). *Manual para la Atención*. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia: AFAHPE.
- OMS. (2004). *Medicamentos Esenciales y Productos de Salud*. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
- OMS. (Febrero de 2017). Recuperado el Julio de 2017, de Cancer: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- OMS. (2004.). *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Ginebra.

- OPS. (2015). Obtenido de <https://www.paho.org/hq/?lang=es>
- OPS. (Diciembre de 2015). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de <https://www.paho.org/hq/?lang=es>
- OPS. (Diciembre de 2017). Obtenido de Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/hq/?lang=es>
- OPS. (Diciembre de 2017). OPS. Obtenido de <https://www.paho.org/hq/?lang=es>
- OPS. (Diciembre de 2017). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de <https://www.paho.org/hq/?lang=es>
- OPS. (Diciembre de 2017). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de <https://www.paho.org/hq/?lang=es>
- Povik LF, A. M. (1991). Genotoxicity of Bleomycin. . *Mutat Res.*, 127- 143.
- R. Basu, A. R. (2002). Datta Anaphylaxis to cisplatin following nine previous uncomplicated cycles International . *Journal of Clinical Oncology*, 365-367.
- Ross JA, S. L. (2005). Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatric Blood and Cancer*, 08-12.
- S. Fernández-Plaza, B. R. (2012). Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatría Integral*, 540-551.
- Salud., O. O. (JULIO de 2017). OMS. Obtenido de Temas de Salud. Cancer: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
- Santolaya M E, Á. A. (2001). Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *Journal of Clinical Oncology* , 3415-21.
- SECRETARÍA DE SALUD, e. a. (Julio de 2017). *Diario Oficial de la Federación* . Obtenido de [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017)
- SEED. (Enero de 2018). *istemas de Información en Salud / Subsistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones*. Obtenido de [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinai/s\\_seed.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinai/s_seed.html)
- SW, M. (2009). Developmental genes and cancer in children. *Pediatric Blood and Cancer*, 755-760.
- Yeh ETH, B. C. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. . *Journal of the American College of Cardiology*, 2231-47.