

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO
PRESENTA:**

HERNÁNDEZ LINO ELIZABETH

**“ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE
CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA”**

Director: M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González

Asesor: M. en C. Vicente Jesús Hernández Abad

México DF 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

Agradezco grandemente a Dios por estar siempre en mi vida.

A mis padres Juana Lino Sotero y Eleno Hernández Clemente que siempre me han apoyado en todo, por ser la guía en mi vida y razón de existir.

A mis hermanos Yuri, Leti, Alejandro, Regina y Silvia estar conmigo en los buenos y malos momentos.

A M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González y M. en C. Vicente Jesús Hernández Abad por su confianza y apoyo para llevar a cabo este proyecto y su contribución en mi formación profesional dentro de la facultad.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	3
2.1 Historia de la Farmacovigilancia.....	4
2.2 Farmacovigilancia.....	9
2.3 Cáncer.....	23
2.4 Tratamientos utilizados para el cáncer.....	24
2.5 Clasificación de fármacos antineoplásicos.....	30
2.6 Ciclofosfamida.....	31
3. Planteamiento del problema.....	40
4. Objetivo.....	42
5. Hipótesis.....	43
6. Material y Método.....	44
7. Resultados y Análisis.....	47
8. Conclusión.....	66
9. Bibliografía.....	67
10. Anexo.....	72

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la producción de nuevos medicamentos que surgen día a día contribuye al mejoramiento y cuidado de la salud de la población a nivel mundial. Las autoridades reguladoras en los países exigen las pruebas de eficacia, seguridad y calidad que se deben realizar, con la finalidad de definir lo antes posible su capacidad de producir efectos indeseables, ya que todos los medicamentos existentes en el mercado aparte de sus acciones terapéuticas también pueden desarrollar efectos nocivos para el organismo y son conocidos como reacciones adversas a los medicamentos (RAM) que influyen en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en las instituciones de salud .

Las reacciones adversas que se generan de los medicamentos son muy variadas y pueden ser desde un dolor de cabeza o malestares gastrointestinales, hasta efectos severos que pueden amenazar la vida de los pacientes, siendo un serio problema de salud pública que ha acaparado la atención de profesionales de la salud y autoridades gubernamentales. En México, el organismo regulador de dichas actividades es la Secretaría de Salud (SSA) a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia; internacionalmente lo hace la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los estudios de Farmacovigilancia constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso de un medicamento en la etapa de su comercialización para detectar reacciones adversas, ya que el número de pacientes que reciben un fármaco después de ser comercializado es superior al número de pacientes expuestos antes de estar disponible al público en general, además es importante mencionar que en los ensayos clínicos el número de pacientes seleccionados es limitado; las condiciones de uso de los medicamentos difieren de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada, la información existente a menudo es incompleta o no se dispone de información sobre reacciones adversas graves o poco

frecuentes y su toxicidad, además de su uso en grupos especiales (niños, ancianos y mujeres embarazadas), o respecto a las interacciones farmacológicas. Por tal motivo cabe destacar la importancia que tiene la vigilancia de la prescripción médica por parte del profesional de la salud, ya que la salud es primordial para el bienestar de la sociedad.

El cáncer es una de las enfermedades más frecuentes en la población infantil, que hasta hace cuatro años era la cuarta causa de mortalidad en México entre niños de edad escolar (de 6 a 15 años) pero actualmente es la segunda, después de los padecimientos conocidos como enfermedades del subdesarrollo (enfermedades gastrointestinales). Los tratamientos oncológicos empleados en cada paciente deben llevar un cuidado especial en la prescripción de medicamentos ya que estos pacientes son más susceptibles a recaer por los efectos adversos asociados al consumo de medicamentos. La ciclofosfamida es un medicamento antineoplásico, el cual no se utiliza con frecuencia en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría debido a que es uno de los medicamentos reportados con mayores quejas por parte de los pacientes en cuanto a molestias relacionadas con la quimioterapia; sin embargo los efectos terapéuticos de este medicamento superan a los efectos adversos, obteniendo una respuesta favorable contra las neoplasias, principalmente en neuroblastomas, linfomas, carcinomas y leucemias. Por ello el siguiente estudio da a conocer cuales son las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que se presentan con mayor frecuencia al administrar ciclofosfamida, medicamento antineoplásico, utilizado en quimioterapia en pacientes pediátricos, internos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Historia de la Farmacovigilancia

Con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y penicilinas se inició la “era de la terapéutica farmacológica”. Desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos.

Al final de los años 30 una compañía llamada Massengill disolvió el fármaco antibacteriano sulfonamida con etilenglicol (un disolvente de sabor dulce), para hacerlo agradable al paladar de los niños, pero omitió estudiar la toxicidad del producto antes de su comercialización. El etilenglicol causó daño renal, provocándoles la muerte a más de 100 personas, principalmente niños.

En 1952, la Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y registro en el que se incluyera no sólo al cloranfenicol, sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento¹.

En 1954, la talidomida se sintetizó por primera vez en los laboratorios Chemie Grünenthal, en Alemania con el nombre de alfa-phtalyglutamic-acid-imida. La talidomida fue considerada como un sedante sustituto de los barbitúricos. Las indicaciones del fármaco fueron múltiples, por lo que se popularizó con rapidez, principalmente por no originar alteraciones en la coordinación motora ni en la función respiratoria. Conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos y utilizada en el tratamiento del vómito asociado al primer trimestre del embarazo; este medicamento se vendía sin receta; el argumento era que poseía ventajas sobre los barbitúricos, tal como amplio margen de seguridad y no causar adicción, pero su seguridad en la gestación sólo se había explorado someramente en animales experimentales, ya que la talidomida actúa por un mecanismo diferente a los barbitúricos, posiblemente por la activación del

centro del sueño. Aún en grandes dosis no causa incoordinación o depresión respiratoria, así mismo presenta un efecto antihistamínico, antipirético y antiserotonino-colinérgico².

Durante el período de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron a un número creciente de niños con deformaciones en las extremidades semejantes a la de las focas, por lo que esta patología recibió el nombre de focomelia. Ante esta desafortunada situación, en 1962 la Organización Mundial de la Salud elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos. Además consideró establecer un centro internacional con su respectivo programa, encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática en los centros nacionales. El objetivo principal del monitoreo de medicamentos en lo relacionado a las reacciones adversas es definir lo antes posible la capacidad de un fármaco de producir efectos indeseables. Finalmente en 1968 se inició el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos, cuyo financiamiento corrió a cargo del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica.

Hacia la mitad de los años setenta, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente en 1978, el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos internacional de informes de casos de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y de una red de las instituciones de los científicos que proporcionan grandes avances marcados en comparación con el funcionamiento de un programa aislado en un país. La administración del programa es compartida, con base en el acuerdo entre la OMS y el gobierno de Suecia, la OMS en Ginebra es la responsable de las políticas, mientras que la operación se lleva a cabo en el Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de la OMS en Uppsala, Suecia¹.

Farmacovigilancia en México

Actualmente, más de 50 naciones participan en este programa, incluyendo México, país en el que existen razones particulares para fomentar la farmacovigilancia, principalmente debido a la susceptibilidad a los efectos adversos y sensibilidad de los mexicanos en comparación con los oriundos de otros países ³.

En México, hasta hace pocos años la vigilancia sanitaria de los medicamentos no incluía a la farmacovigilancia. Ahora es considerada una responsabilidad, hecho plasmado en el programa de reformas al Sector Salud de 1995 a 2000, con las modificaciones del art. 58, fracción V bis de la Ley General de Salud (LGS), la cual refiere la obligación de informar a las autoridades sanitarias acerca de los efectos secundarios por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud; y al Reglamento de Insumos para la Salud, sección quinta, artículo 38, donde se hace referencia a que las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las informadas por organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o por la industria farmacéutica y que con la entrada en vigor el 15 de noviembre del año 2004 de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, de observancia obligatoria en el territorio nacional en la que se establecen los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de farmacovigilancia con la finalidad de disminuir los efectos adversos causados por medicamentos^{3,4,5}.

Operativamente, la instancia en la que recae la responsabilidad de dar seguimiento a los anteriores comunicados es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), órgano desconcentrado, dependiente de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene como misión proteger a la población contra riesgos

sanitarios, para lo cual integra el ejercicio de la regulación, control y fomento sanitario bajo un solo mando, dando unidad y homogeneidad a las políticas que se definan y a partir del 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la COFEPRIS, cuya finalidad es, desde luego, recibir informes sobre la detección de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información⁶.

El programa permanente de farmacovigilancia en México está integrado por:

1. Centro Nacional
2. Centros Estatales
3. Centros Institucionales
4. Comité Técnico y Científico

Y las funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia son las siguientes:

1. Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el programa permanente de farmacovigilancia.
2. Actuar como Centro Nacional de referencia en materia de Farmacovigilancia.
3. Recibir, procesar, valorar y emitir la información sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.
4. Emitir la información sobre reacciones adversas al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la vigilancia de los medicamentos.
5. Crear estadísticas nacionales.
6. Analizar y evaluar la información nacional e internacional acerca de las reacciones adversas y proporcionarla a las autoridades regulatorias para la toma de decisiones.
7. Coordinar estudios farmacoepidemiológicos destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos.

Los Centros Estatales e Instituciones de Farmacovigilancia en nuestro país tienen las siguientes funciones básicas:

1. Enviar las notificaciones recibidas en su Entidad Federativa o Centros Institucionales, al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
2. Distribuir los formatos a los profesionales de la salud de su estado o institución.
3. Fomentar la notificación en la Entidad Federativa y en las instituciones pertenecientes a ella.
4. Promover la participación de las instituciones de salud pública y privada⁶.

La información acerca de los efectos adversos se genera en los médicos, quienes voluntariamente informan a los centros estatales de farmacovigilancia o a los centros estatales de farmacovigilancia o a los institucionales, también se produce en forma obligatoria por la industria farmacéutica y por quienes practican investigación clínica farmacéutica (Figura 1). El Centro Nacional de Farmacovigilancia informa a la COFEPRIS para la toma de decisiones, y a los profesionales de la salud en el país, internacionalmente lo hace la OMS³.

Flujo de Información en el proceso de Farmacovigilancia

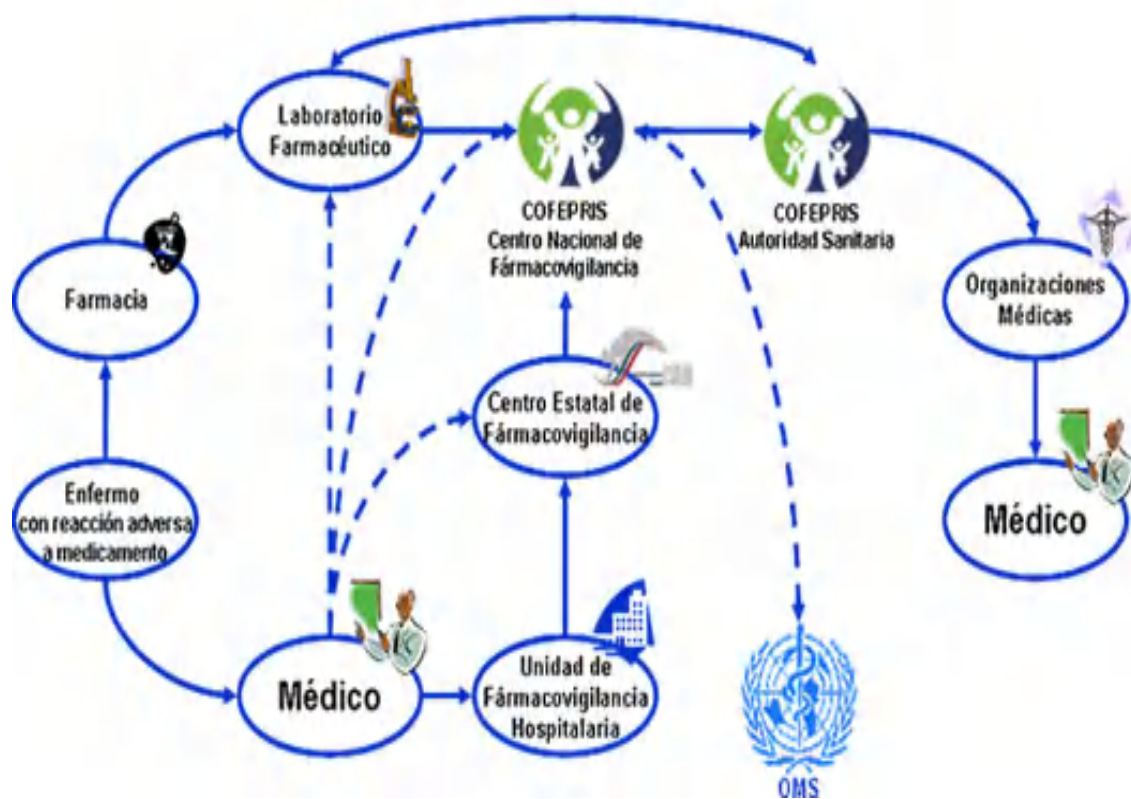


Figura 1. Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia.

Fuente: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

2.2 Farmacovigilancia

Definición: La farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud, como los pacientes, acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en la medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir daño a los pacientes¹.

Los estudios de farmacovigilancia (también llamados de postcomercialización o de fase IV) constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización⁷.

Con la farmacovigilancia se puede generar:

- Conocimiento de la situación real referente al uso racional y la generación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en determinada comunidad.
- Detección de las RAM más frecuentes y de las más graves en una región.
- Comparación con estándares nacionales e internacionales para originar las medidas de intervención en los sistemas de atención de la salud oficiales y privados.
- Determinación de RAM por fármacos de prescripción y de automedicación (venta libre y uso de medicamentos no tradicionales como medicinas caseras)⁷.

Evento adverso: En Estados Unidos de Norteamérica, los expertos de la Food and Drug Administration (FDA) decidieron incorporar el término de evento adverso, que genera la confusión entre los profesionales de la salud, ya que no es sinónimo de reacción adversa.

Un evento adverso es cualquier incidente médico indeseable que se presenta durante el tratamiento médico con un producto farmacéutico pero que no necesariamente muestra una relación causal con el tratamiento. Un evento adverso se diferencia de una reacción adversa o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor cantidad de información posible, que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la responsabilidad a determinado medicamento⁸.

Reacciones Adversas a los medicamentos (RAM)

Definición: La reacción adversa de un medicamento puede definirse como cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica⁸.

Actualmente las RAM se presentan frecuentemente entre la población y esto se debe a varios factores, entre ellos se destacan:

- El abuso en el consumo de medicamentos, algunas veces por automedicación.
- Dispensación de medicamentos sin receta médica.
- Mezcla de varios principios activos en un solo medicamento⁹.

Factores que predisponen la aparición de reacciones adversas a los medicamentos

Existen varios factores que pueden contribuir al aumento del riesgo de aparición de RAM en los pacientes, entre los principales se encuentran los siguientes:

- **Edad:** las RAM se producen frecuentemente en recién nacidos y ancianos, esto se debe a que en los recién nacidos el metabolismo no está completamente desarrollado y en los ancianos por mencionar un ejemplo el proceso de eliminación está reducido, lo que puede provocar la acumulación.
- **Sexo:** existen estadísticas que indican que existe un número mayor de RAM en el sexo femenino, por ejemplo, las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos.
- **Patología asociada:** la existencia de una enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos. Por ejemplo es personas de edad avanzada con osteoporosis, la administración de corticoides, no sólo puede empeorar el cuadro por inhibición de la absorción de calcio y de la formación ósea, sino que puede llegar a producir fracturas espontáneas.
- **Polifarmacia:** el uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de la RAM, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones entre los medicamentos que pueden desencadenar alguna RAM.
- **Factores genéticos:** un ejemplo de la importancia de los factores genéticos en el riesgo de la aparición de la RAM, es el aumento de la incidencia de anemia hemolítica que se produce con ciertos fármacos en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

- Insuficiencia renal: trae como consecuencia un retraso en la eliminación de fármacos, lo cual aumenta el riesgo de aparición de la RAM en fármacos que son eliminados por vía renal.
- Insuficiencia hepática: la disminución de la función hepática es un problema para aquellos fármacos cuya vía de eliminación es el metabolismo⁹.

Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos

La clasificación por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad, ellos la dividen en reacciones tipo A (*augmented*) y las reacciones tipo B (*bizarre*).

Las reacciones adversas se clasifican en reacciones tipo A, B y C⁴.

Reacciones tipo A: son exageraciones del efecto terapéutico, como la hipoglucemia por hipoglucemiantes orales. Obedecen a la acción farmacológica que da lugar al efecto terapéutico en su sitio de acción, como la carcinogénesis por estrógenos.

Pueden ocurrir debido a la naturaleza no selectiva de algunos medicamentos, como sucede con los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, que producen daño en el tracto gastrointestinal, debido a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandina E₁.

Se caracterizan por:

- Ser generalmente dependientes de la dosis
- Ser predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento.
- Tener tasas elevadas de morbilidad y tasas de mortalidad bajas.

Reacciones tipo B: son efectos aberrantes que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre, a menudo son referidas en los textos como reacciones de idiosincrasia; las cuales se caracterizan por:

- No ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento.
- Generalmente no ser dependientes de la dosis.
- Tener una morbilidad baja y tasa de mortalidad elevada.

Reacciones tipo C: se definen como incrementos en la frecuencia de un determinado padecimiento en los pacientes que utilizan un fármaco en particular comparativamente con la frecuencia del mismo en los pacientes no expuestos a dicho medicamento.

Estas reacciones son a menudo efectos tardíos y generalmente no muestran una relación de temporalidad y su detección se lleva a cabo en sistemas de monitoreo que incluyen tamaños muestrales grandes con seguimiento de la población durante tiempo prolongado⁷.

Relación de causalidad de reacciones adversas basadas en el algoritmo de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo⁷.

Para el establecimiento de la relación de causalidad se utiliza el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la pausabilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descriptivo con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco (cuadro 1).

La causalidad de las reacciones adversas se clasifica en cuatro categorías importantes:

Definida: relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El signo o síntoma desaparece al suspender el medicamento y reaparece al administrarlo nuevamente. El signo o síntoma se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otras drogas o tratamientos.

Probable: igual que la anterior, pero no hubo readministración del fármaco.

Posible: igual que la anterior pero el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otros fármacos o tratamientos concomitantes.

Improbable: carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores para establecer una relación de causalidad.

Cuadro 1. Probabilidad de producción de la RAM basada en el algoritmo de Karch y Lasagna⁷.

	Sí	No	No sabe
¿Hay informes previos concluyentes sobre la RAM?	+1	0	0
¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
¿La RAM mejoró al suspender o administrar un antagonista específico?	+1	0	0
¿La RAM reapareció al volver a administrar el medicamento?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas que puedan producir esta reacción?	-1	+2	0
¿Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
¿La RAM fue más severa con más dosis menos severa al disminuir la dosis?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0
¿La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva	+1	0	0
DEFINIDA: puntuación ≥ 9 ; PROBABLE puntuación entre 5 y 8; POSIBLE puntuación entre 1 y 4; IMPROBABLE puntuación 0.			

Los acontecimientos adversos derivados del uso clínico de los medicamentos son una patología emergente que actualmente ha acaparado la atención de profesionales de la salud, organizaciones y administraciones sanitarias. Existen causas por las que es necesario implantar un sistema de prevención de acontecimientos adversos asociados al uso de medicamentos, por ser uno de los tipos de errores más prevalentes en las instituciones de salud, que pueden ser prevenibles y provocados en su mayoría por múltiples fallos en los componentes del sistema sanitario actual¹⁰.

Existen además otros criterios que permiten clasificar los acontecimientos adversos causados por medicamentos (AAM) según sus posibilidades de prevención y evitabilidad, los cuales se clasifican en acontecimientos prevenibles y no prevenibles (adaptación del cuestionario de Schumock y Thorton, cuadro 2).

Los acontecimientos adversos prevenibles son aquellos causados por errores de medicación.

Los acontecimientos adversos no prevenibles son aquellos que se presentan a pesar de un uso apropiado y que corresponden a las denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM)¹¹.

Cuadro 2. Criterios establecidos para clasificar un AAM, según su evitabilidad ¹⁰.

Un AAM puede considerarse potencialmente prevenible, cuando es posible contestar afirmativamente a una o más de las siguientes preguntas:

1. Considerando la situación clínica del paciente, ¿el medicamento implicado en el AAM es inapropiado?
2. Considerando la edad, el peso o la enfermedad subyacente del paciente, ¿la dosis, la vía o la frecuencia de administración son inapropiadas?
3. ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la indicación que se trata?
4. ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
5. ¿El paciente había presentado previamente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento o con otro con los que presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción?
6. ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?
7. ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento?
8. ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?
9. ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?
10. ¿El AAM se ha producido por un error en la administración del medicamento?
11. ¿El AAM deriva de una automedicación incorrecta?
12. ¿El AAM se ha producido por alguna otra circunstancia que pueda considerarse un error?

Interacciones farmacológicas

Cuando a una persona se le administra o ingiere más de un medicamento de una manera simultánea corre el riesgo de presentar una interacción farmacológica, aunque no todas las interacciones entre medicamentos son dañinas, ya que hay algunas que son benéficas para el paciente, por ejemplo en el caso de la administración simultánea de dos medicamentos, puede ser que uno de ellos aumente el efecto farmacológico deseado del otro, a una dosis relativamente pequeña.

Una interacción farmacológica es la influencia que tiene un medicamento, sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento, cuando ambos son administrados simultáneamente¹².

Las interacciones farmacológicas pueden clasificarse de la siguiente forma:

- a) interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas)
- b) interacciones farmacocinéticas
- c) interacciones farmacodinámicas

A continuación se describen cada una de ellas:

a) Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas): cuando los medicamentos se mezclan en una venoclisis o en una jeringa pueden presentarse incompatibilidades fisicoquímicas lo que puede originar una precipitación o inactivación de los mismos.

Incompatibilidades físicas:

- cambios en el color: los cambios de color o el oscurecimiento pueden indicar una descomposición química de algunos medicamentos tal es el caso de las cefalosporinas y fenotiacinas.
- formación de complejos: esta reacción ocurre entre medicamentos inactivándolos. Por ejemplo, la tetraciclina forma un complejo en presencia de iones de calcio que inhiben su acción.

- precipitación: cuando se administra en combinación con otros medicamentos o soluciones ciertos fármacos pueden formar un precipitado como en el caso de la digoxina, diazepam, pentobabital, entre otros.

Reacciones de incompatibilidad química:

- Oxidación: una pérdida de electrones de un medicamento a otro puede ocasionar que el fármaco o la solución cambien de color y se vuelva terapéuticamente inactiva, el riesgo de oxidación puede disminuir al agregar un antioxidante al medicamento, o envasando el fármaco en frascos o ampollitas de vidrio ámbar.

b) Interacciones farmacocinéticas: en este tipo de interacciones se encuentran las siguientes:

- Interacciones entre fármacos durante la absorción: la absorción es el primer proceso al cual es sujeto un medicamento, el fármaco cruza diversas barreras para llegar al sistema circulatorio y lo hace por medio de mecanismos tales como difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo y pinocitosis.

Las interacciones más importantes que afectan la absorción de medicamentos incluyen a los que son administrados por vía oral al pasar a lo largo de la vía gastrointestinal. Algunos fármacos modifican la motilidad gastrointestinal y esto afecta tanto la velocidad como la cantidad de medicamento absorbido. Un fármaco que incrementa la motilidad como la metoclopramida puede incrementar la velocidad de absorción de los fármacos de disolución rápida, pero es posible que disminuya la cantidad de absorción al desplazarlo a la vía gastrointestinal rápidamente, mientras que los fármacos que disminuyen la velocidad de motilidad (narcóticos y anticolinérgicos, por ejemplo)

influyen sobre la absorción al prolongar el vaciamiento gástrico, al retrasar éste, dichos fármacos mejoran la absorción de los que son ácidos que se absorben por lo regular en el estomago, pero demoran la absorción de fármacos básicos que se absorben normalmente en el intestino delgado¹³.

- Interacciones entre fármacos durante la distribución: al absorberse las moléculas del fármaco entran a torrente circulatorio y algunas se fijan a las proteínas plasmáticas o a eritrocitos, mientras que otras permanecen en estado libre. La rapidez con que un medicamento absorbido llega a sitio blanco depende del flujo sanguíneo de esta. Las moléculas del fármaco alcanzan rápidamente a órganos vascularizados como corazón, hígado y riñón y tardan más en alcanzar áreas menos vascularizadas (por ejemplo músculo, tejido adiposo y piel)¹².

Durante la distribución pueden surgir ciertas interacciones entre fármacos que tengan actividad por las mismas proteínas plasmáticas, lo cual puede ocasionar problemas ya que el fármaco que tenga mayor afinidad por las proteínas va a desplazar al que tenga menor afinidad, por lo cual aumentaría la fracción del fármaco libre del que fue desplazado, dando como resultado una intensificación de los efectos terapéuticos de este último; aunque las consecuencias por estas interacciones no siempre son graves, solo en el caso de que el fármaco desplazado se encuentre altamente unido a proteínas, por lo cual su fracción libre es pequeña o cuando el fármaco desplazado tiene un volumen de distribución pequeño de manera que un aumento de concentración del fármaco libre incida rápidamente sobre los receptores.

- Interacciones entre fármacos durante la biotransformación: la biotransformación o metabolismo es una interacción entre un fármaco u otra sustancia y una enzima, mientras la enzima permanece inalterada por la interacción, el fármaco es descompuesto en metabolitos. El metabolismo de los fármacos es necesario, pues altera su estructura química a una forma más hidrosoluble para poder ser excretados. La mayor parte del metabolismo se lleva a cabo en el hígado, este órgano secreta una gran cantidad de enzimas que catalizan el proceso o lo desencadenan, el metabolismo también se lleva a cabo en paredes intestinales, los riñones, el plasma y los pulmones¹³.

Las interacciones durante el metabolismo pueden ser de inducción o de inhibición enzimática ya que un medicamento puede acelerar o hacer más lenta la producción de enzimas hepáticas que actúan sobre los fármacos introducidos.

La inducción enzimática sucede cuando un medicamento estimula al hígado para aumentar la producción de enzimas, esto provoca que el metabolismo sea más rápido y que disminuya la actividad de los fármacos que son ingeridos posteriormente; los efectos del medicamento inductor pueden permanecer durante meses después de que el paciente deja de recibirlo.

Son demasiados los medicamentos que estimulan su propia biotransformación o la de otras sustancias, entre estos se encuentran: analgésicos, anticonvulsivos, hipoglucemiantes orales, sedantes y tranquilizantes, aunque los hidrocarburos policíclicos presentes en el humo del cigarro actúan como inductores enzimáticos.

La inhibición enzimática evita la producción de enzimas necesarias para el metabolismo de un segundo medicamento que sea introducido al organismo, lo que provoca que haya en circulación una concentración mayor a la normal de moléculas no metabolizadas del segundo medicamento, lo que puede aumentar su efecto.

Además tomando en cuenta que la mayoría de los medicamentos necesitan ser metabolizados para convertirse a una forma más hidrosoluble inactiva y así poder eliminarse, el exceso de moléculas del fármaco permanece en el cuerpo por un mayor tiempo y esto trae como consecuencia que su efecto se incremente y pueda causar toxicidad^{12, 13}.

- Interacciones entre fármacos durante la excreción: la mayor parte de los fármacos son eliminados a través de la orina, aunque también se pueden eliminar por los pulmones, heces fecales, saliva, sudor, leche materna, lágrimas y bilis.

La vía más importante de excreción son los riñones, en este proceso participan tanto los glomérulos como los túbulos renales y se efectúa por medio de transporte activo y difusión pasiva, la excreción urinaria involucra tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción de sustancias en la orina¹².

Durante la secreción tubular las moléculas dependen de mecanismos de transporte activo que las desplazan a través de membranas hasta el interior de los túbulos renales, cualquier interacción que afecte estos mecanismos, también afectará la secreción tubular del fármaco.

La reabsorción de las sustancias en los túbulos depende del pH, si la orina se vuelve más alcalina se excretan con mayor rapidez los fármacos que son ácidos débiles por que están más ionizados ya que los fármacos ionizados son los que se excretan más fácilmente del organismo, y cuando la orina se vuelve más ácida disminuye la excreción de dichos fármacos, la alcalinización y la acidificación de la orina provocan efectos contrarios en la excreción de bases débiles¹³.

c) Interacciones farmacodinámicas: cuando dos fármacos ingresan al organismo es posible que ambos entren en contacto simultáneamente con el mismo sitio receptor y compitan por él. Entre las principales interacciones se encuentran las siguientes:

- **Interacciones aditivas:** suceden cuando dos medicamentos son administrados al mismo tiempo y los efectos de ambos se suman y producen un efecto aumentado o mayor del que producirían si se administraran de forma separada. Las interacciones de este tipo no necesariamente son peligrosas, un ejemplo de ello son la codeína y acetilsalicílico, al ingerirse por separado cada uno de ellos alivia el dolor, pero cuando se administran juntos ambos alivian el dolor con el doble de eficacia.
- **Interacciones sinérgicas:** se producen cuando un medicamento eleva los efectos de otro, al contrario de las interacciones aditivas el sinergismo produce un efecto mayor que la suma de los efectos separados de los fármacos. Un ejemplo de este tipo de interacción es que cuando se administra trimetoprim y sulfametoxazol por separado cada uno de ellos simplemente inhibe la proliferación bacteriana, pero cuando se administran juntos actúan en forma sinérgica para eliminar a las bacterias.
- **Interacciones antagónicas:** suceden cuando se administran dos medicamentos simultáneamente y uno de los dos bloquea o inhibe la eficacia del otro, es decir, se antagonizan entre sí anulando cualquier valor terapéutico¹³.

2.3 Cáncer

En este trabajo se reporta el estudio de farmacovigilancia de un medicamento antineoplásico, la ciclofosfamida, por lo que es necesario definir algunos términos empleados en la terapéutica contra el cáncer, entre los cuales se encuentran los siguientes:

Definición: el cáncer es una enfermedad caracterizada por la multiplicación incontrolada de células en el organismo. Presentan anomalías de estructura y de comportamiento, anomalías diversas según el tipo de células afectadas, que pueden variar con la evolución de la enfermedad: el núcleo se hipertrofia, la célula entera puede agrandarse, las divisiones celulares tienen un desarrollo anormal y generalmente más rápido. El orden arquitectónico en el que las células normales se organizan para formar tejido, es también alterado por el desarrollo de las células cancerosas, que al aglutinarse rechazan las otras células y los tejidos que la rodean antes de invadirlos¹⁴.

Ciclo celular: Sólo las células en período proliferativo añaden masa al tumor. Cada célula proliferativa atraviesa un proceso secuencial de crecimiento y división que incluye las siguientes fases:

Fase G₁: la célula recién originada por la división precedente entra en un período de reposo posmitótico o de presíntesis. Durante éste se sintetizan algunas enzimas, sobre todo las implicadas en la síntesis de ADN, pero no hay síntesis de ADN.

Fase S: comprende la fase de síntesis de ADN, mediante la cual se reduplica en los diversos cromosomas.

Fase G₂: período postsíntesis de ADN durante el cual la célula sintetiza ARN y proteínas propias de todos los organelos subcelulares, en preparación para la división mitótica¹⁵.

Fase M: se lleva a cabo la mitosis: Es la fase más breve del ciclo celular. En ella se pueden detectar cuatro partes separadas: profase, en la que parece que

la membrana nuclear se desintegra y se rompe, los cromosomas comienzan a aglutinarse; metafase, en la que los cromosomas se alinean en medio de la célula; anafase, en la que se segregan los cromosomas hacia los centriolos y finalmente, la telofase, en la que la división celular produce dos células (una nueva e idéntica célula hija).

Una vez terminada la división celular, la célula puede seguir varios caminos: a) entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente: fase G₀; b) entrar en el período de reposo relativo posmitótico, antes señalado como fase G₁, y c) perder totalmente su capacidad reproductora y sufrir un proceso de diferenciación; en un tejido normal, este proceso de diferenciación es esencial porque se acompaña de una función de especialización; el final de la célula diferenciada es la muerte, una vez cumplido su ciclo vital¹⁵.

2.4 Tratamientos utilizados para el cáncer

Los avances científicos y tecnológicos de los últimos años han proporcionado nuevos conocimientos sobre la aparición, desarrollo y crecimiento del cáncer, lo que se traduce en una mejora en los tratamientos de la enfermedad y una disminución de los efectos secundarios derivados de ellos.

Los tratamientos para tratar las diferentes neoplasias se clasifican en función de su espectro de acción. Ello conduce a distinguir los tratamientos locales o locoregionales y los tratamientos generales¹⁴.

- **Tratamientos locales o locoregionales:** estos métodos terapéuticos no pueden erradicar la enfermedad cancerosa más que cuando se encuentra la enfermedad localizada. Son necesariamente incompletos cuando existe metástasis, tanto si se manifiestan, como si se encuentran ocultas.

La cirugía representa hoy en día la terapéutica más útil y menos molesta, que proporciona al enfermo que padece un tumor canceroso las mejores posibilidades de curación. Propone curar el cáncer extirpando el tumor.

Se orienta hacia cánceres reconocidos en fase inicial: tumor de pequeña dimensión sin extensión local y donde el territorio ganglionar satélite está indemne de colonización de células cancerosas.

Esta cirugía parcial, conservadora y funcional, tanto si se dirige a la mama, al pulmón, estómago, colón, laringe o vejiga, tiene la ventaja de no crear una invalidez estética o funcional¹⁴.

En más de la mitad de los casos el cirujano ve al enfermo demasiado tarde cuando el tumor ya está evolucionando, y así entonces aparece técnicamente operable, el imperativo es extirpar completa y ampliamente con su infiltración local los tejidos que lo rodean y los ganglios invadidos¹⁴.

- **Radioterapia:** la radioterapia es el empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento, local o locoregional, de determinados tumores. Una célula es más o menos radiosensible dependiendo de la duración del ciclo de la división, ya que las radiaciones dañan la célula fundamentalmente cuando está dividiéndose activamente. La radioterapia se emplea como terapia exclusivamente local o locoregional (cuando se incluyen los ganglios cercanos al tumor). Es decir, trata el cáncer en su lugar de origen. Su objetivo puede variar en función de cuándo se administra ¹⁴.

- **Tratamientos generales:** estas terapéuticas están dirigidas, por lo menos teóricamente, al conjunto de organismos y, por tanto, en principio al conjunto del cáncer, se encuentre o no generalizado ¹⁴.

- **Quimioterapia:** consiste en emplear fármacos para inhibir o eliminar a las células cancerosas en proliferación, dejando al mismo tiempo indemne o, como mucho, con alteraciones recuperables, a las células del paciente. Las células se multiplican por división, una célula madre da origen a dos células hijas, las células de un organismo no se multiplican todas con la misma cadencia: hay incluso algunas que no se reproducen jamás.

La quimioterapia no destruye las células, sino que les impide dividirse. Ello explica el hecho de que la quimioterapia no actúa sobre las células en reposo, sino que únicamente serán vulnerables a su acción las células en proceso de división ¹⁴.

Los agentes antineoplásicos, en su mayoría no son específicos de las células cancerosas; destruyendo a todas las células de los tejidos, toda vez que proliferen rápidamente, como la médula ósea (generadora de los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas), el tubo digestivo, cuero cabelludo, esto se traduce en cierta toxicidad que limita su acción e interés; la clasificación de los antineoplásicos de acuerdo a su función en el ciclo celular se mencionan en el cuadro 3.

• **Hormonoterapia:** La hormonoterapia o tratamiento del cáncer con hormonas es una terapia más dentro del arsenal disponible en el tratamiento de algunos tumores como el cáncer de mama y el de próstata. Tanto la mama como la próstata crecen y se desarrollan a lo largo de la vida debido a la influencia que tienen las hormonas sexuales sobre ellas (estrógenos y testosterona, respectivamente).

Algunos tumores de la mama y de la próstata se producen y progresan estimulados por la acción de dichas hormonas. A este tipo de cánceres se les denomina tumores hormonodependientes.

El tratamiento hormonal actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o de la testosterona sobre los órganos diana. Su objetivo es eliminar o reducir el tumor mejorando la supervivencia y la calidad de vida del paciente ¹⁶.

• **Inmunoterapia:** es un modo de matar las células cancerosas por el aumento de las resistencias naturales o inmunitarias que posee el organismo frente a un cáncer. Se ha dicho antes que se pueden identificar las células cancerosas cuando son portadoras de caracteres o antígenos anormales. Estos antígenos desencadenan una serie de reacciones del sistema inmunitario (linfocitos y monocitos) que conducen a la muerte de las células. Existe incluso, una categoría de células: las asesinas naturales, que pueden matar células cancerosas no llevando tales antígenos. El número de células cancerosas que puede matar un sistema inmunitario es muy bajo. El objetivo de la inmunoterapia es aumentar este número estimulando el sistema inmunitario de una manera específica (vacunando a los cancerosos con células tumorales muertas que lleven los mismos antígenos que las células del cáncer a tratar), estimulando el sistema inmunitario de una manera general no específica por microbios.

La inmunoterapia es objeto de ensayos terapéuticos en enfermos portadores de distintos cánceres. En algunos casos se inyectan subcutáneamente células preparadas en forma de vacuna. Algunas veces se aplica en sujetos portadores de células tumorales, por ejemplo, en pacientes con leucemia en los que la quimioterapia ha reducido el número de células hasta el punto que se denomina estado de remisión, o en un paciente que acaba de ser operado de un tumor sólido y que es solamente portador de algunas células desprendidas del tumor primario antes de la operación¹⁴.

Cuadro 3. Clasificación de los citostáticos en función de su actividad en el ciclo celular¹⁵.

	Actúan en fases específicas del ciclo	Actúan a lo largo del ciclo
Fase G ₁	Diglicolaldehído	Alquilantes Ciclofosfamida
Fase S	Metotrexato Citarabina 5-Fluorouracilo 6-Mercaptopurina Hidroxiurea Procarbazina	Clorambucilo Busulfan Nitrosoureas Cisplatino
Fase G ₂	Bleomicina Epipodofilotoxinas	Antibióticos Doxorrubicina
Fase M	Vincristina Vinblastina Vindesina	Daunorrubicina Rubidazona Dactinomicina Mitomicina C etc.
Fase G ₀	Alquilantes Mecloretamina	

La ciclofosfamida y sus metabolitos activos actúan en todas las fases de ciclo celular, pero son más efectivos contra células en proliferación activa que en las células en reposo¹⁵.

Efectos adversos comunes de la quimioterapia

Los pacientes expuestos a la quimioterapia sufren efectos adversos tardíamente después de salir del hospital, los más comunes se mencionan en el cuadro 4. Por lo tanto, se deberán proporcionar instrucciones detalladas de atención en su casa para ayudarlos a tratar dichos efectos, incluyendo en la descripción de los síntomas¹⁷.

Cuadro 4. Efectos adversos comunes de la quimioterapia¹⁷.

Efecto adverso	Instrucciones para atención en casa
Alopecia	Sugerir que use el cabello corto para hacer menos notorio el adelgazamiento. Aconseje que se lave con un enjuague suave y que evite cepillarlo con frecuencia. Sugiera que use sombrero, bufanda, tupé o peluca.
Anorexia	Dar al paciente su comida favorita para ayudar a conservar una nutrición adecuada.
Depresión de la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia)	Instruir al paciente a que comunique de inmediato la fiebre, escalofríos, ardor faríngeo, letargo, fatiga inusitada o palidez. Evite la exposición con personas con infecciones durante la quimioterapia y por varios meses después de esta. El paciente y sus familiares no recibirán inmunizaciones durante o poco después de la quimioterapia. Indicar que debe comer alimentos ricos en hierro, como hígado y espinacas. Llevar a cabo estudios de vigilancia de la sangre después del tratamiento.
Diarrea y espasmos abdominales	Usar antidiarreicos y que informe sobre la diarrea. Ingerir una cantidad suficiente de líquidos y seguir una dieta blanda con poca fibra. Explicarle que una buena higiene perianal puede ayudar a evitar la rotura de tejidos e infección.
Náusea y vómito	Enseñar al paciente y familiares como aplicar supositorios antieméticos. Indicar que tome la medicación bucal cuando sea menos probable de causar náuseas y vómitos: con el estómago vacío, con alimentos o antes de acostarse. Tranquilícelo, ya que los trastornos gastrointestinales indican que el fármaco está actuando. Instruir para que comunique pronto si tiene vómito.
Estomatitis	Instruir sobre una buena higiene bucal. Enjuagará su boca con 1 cucharada de sal disuelta en 250mL de agua tibia con peróxido de hidrógeno diluido a la mitad con agua. Evitar que consuma alimentos ácidos, muy condimentados o demasiado calientes o fríos.

2.5 Clasificación de fármacos antineoplásicos

Antimetabolitos. Estos fármacos actúan en la fase de síntesis del ciclo celular porque interfieren en la síntesis de ADN y ARN. La mayoría son análogos estructurales de los metabolitos que normalmente intervienen en los procesos de crecimiento y división, razón por la que se pueden incorporar a las moléculas de ADN y ARN, y desde allí transmitir falsos mensajes.

Hay tres subcategorías de antimetabolitos, análogos de la purina, análogos de la pirimidina y análogos del ácido folínico.

Los análogos de la pirimidina inhiben las enzimas en las vías biosintéticas para los ribósidos de pirimidina. Otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales. Su eficacia, en general, es máxima cuando la proliferación celular es rápida. Dentro de esta clasificación se encuentran la 5- azacitidina, arabinósido de citosina, deoxicoformicina, fludarabina, 5- fluorouracilo, hexametilamina, 6- mercaptopurina, hiroxiurea, metotrexato, tiazofurin y 6- tioguanina ^{18 y 19}.

Inhibidores de la mitosis. El grupo de fármacos que inhibe la mitosis celular incluye algunos alcaloides naturales y los derivados de la raíz de la mandrágora; dentro de los alcaloides se encuentran los derivados de la vinca rosea ("periwinkle"): sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina y vindesina.

Los derivados de la raíz de la mandrágora tienen como principio activo la podofilotoxina; los derivados glucosídicos de la podofilotoxina son el VP-16 o etopósido y el VM-26 o tenipósido¹⁹.

Antibióticos. Son de origen y estructura muy diversos y su mecanismo de acción también puede ser muy diferente: intercalarse entre cadenas de ADN, inhibir topoisomerasas y alterar la membrana celular. La mayoría no son específicos del ciclo celular. Dentro de esta clasificación se encuentran la actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina y mitoxantrona^{15 y 19}.

Enzimas. La L-asparaginasa rompe el aminoácido asparagina, privando de su actividad a la célula, que no es capaz de sintetizarlo¹⁵.

Agentes alquilantes: estos fármacos reaccionan con centros nucleofílicos en muchos tipos de moléculas; la guanina del ADN es el blanco más reactivo. Sin embargo, su característica bifuncional o trifuncional les permite reaccionar en forma cruzada con el ADN bicatenario, lo que permite que sus cadenas se separen de su replicación.

Muestran gran afinidad por el ADN y las proteínas, a los que adicionan sus radicales altamente reactivos. Así, producen enlaces entre cadenas de ADN y otras transformaciones, impidiendo su replicación y transcripción de ARN. Su acción tiene lugar en cualquier fase del ciclo y su toxicidad puede ser diferida en forma de trastornos gonadales y carcinogénesis. Los principales agentes alquilantes son el busulfan, carboplatino, clorambucil, cisplatino, dacarbazina, estreptomicina, ifosfamida, ciclofosfamida, mecloretamina, melfalan, lomustina, semustina y tiotepa^{15y 19}.

2.6 Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente antineoplásico del tipo de las mostazas nitrogenadas, utilizado en la clínica por primera vez en 1958. Este fármaco es activada por el sistema de citocromo P-450 del hígado en 4-hidroxiciclofosfamida, que se encuentra en equilibrio con el tautómero acíclico aldofosfamida y son transportadas a sitios blanco por el aparato circulatorio. En células tumorales la aldofosfamida puede desdoblarse espontáneamente y generar cantidades estequiométricas de mostaza de fosforamida y acroleína, la primera posee los efectos antitumorales, mientras que la segunda es la que ocasiona la cistitis hemorrágica que surge durante el tratamiento con este fármaco²⁰.

Estructura química

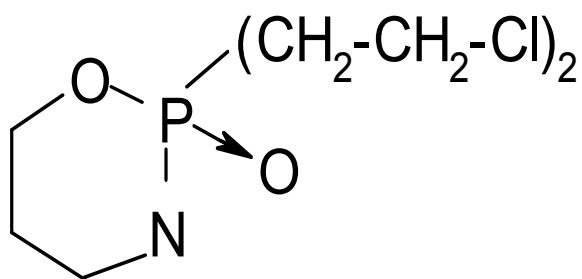


Figura 2. Ciclofosfamida²⁰

Propiedades Físicoquímicas

Es un polvo cristalino blanco, que se licua al perder su agua de cristalización.

Punto de fusión: 41-45°C²¹.

Solubilidad: Es ligeramente soluble en alcohol, etilenglicol, tetracloruro de carbono. Soluble en 25 partes de agua y una parte de alcohol y ligeramente soluble en éter dietílico²¹.

Mecanismo de acción

Los agentes alquilantes establecen uniones covalentes de grupos alquilo con las moléculas celulares y tienen intermediarios electrofílicos reactivos, los cuales se unen a nucleófilos como el ADN. El mecanismo de acción molecular es la alquilación con sustitución nucleofílica del ADN, preferentemente la ⁷N-guanina, ⁶N-guanina y ³N citosina. La descomposición farmacológica se produce espontáneamente a pH fisiológico y los iones de cloroetil-diazonio o carbonilo alquilan el ADN o la proteína. Los isocianatos producidos por descomposición espontánea producen carbamoylación de ADN polimerasa y proteína.

Los puntos de alquilación son muy numerosos: varias proteínas (enzimas, de membranas celulares) y nucleótidos; lo cual es responsable tanto de los efectos adversos como de los terapéuticos. Todos los átomos O y N de las purinas y pirimidinas son los sustratos preferidos, como la ⁷N-guanina, ³N-citosina, ³N-timidina y ¹N-adenina. Los agentes alquilantes bifuncionales producen más daño en el ADN que los monofuncionales. La formación de entrecruzamientos intracadena (EIC) se correlaciona mejor con la citotoxicidad. Los EIC previenen la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Los aductos monofuncionales producen rupturas del ADN monocatenario como resultado de la despurinización por las endonucleasas o bien espontáneamente. La tautomerización de las bases aducidas produce emparejamiento de bases erróneas, lo que es la causa principal de las mutaciones y de la posible carcinogénesis/leucemogénesis de las células normales²².

Farmacocinética y Farmacodinamia

La mayor acumulación de ciclofosfamida se ha encontrado en hígado, intestino, vesícula biliar, riñón, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y médula ósea. La ciclofosfamida es inactiva como cistostático *in vitro* y se activa en forma primaria a través del sistema enzimático microsomal de las oxidasas de función mixta en el hígado, en presencia de oxígeno y NADPH. La biodisponibilidad de la ciclofosfamida por vía oral es superior al 75 % se une muy poco a proteínas plasmáticas. Entre el 15 y el 25% de la ciclofosfamida se elimina inalterada por el riñón, tiene una vida media de eliminación de 3 a 12 horas y se distribuye ampliamente en los tejidos, la eliminación hepática es de 85-90%; el porcentaje fijado a proteínas es de 60%, el volumen de distribución es de 0.62L/kg, la depuración de 0.8-1.1mL/min/Kg. Metabolitos citotóxicos y no citotóxicos han sido identificados en orina y plasma, en este último se han encontrado concentraciones máximas de metabolitos 2-3 horas después de la administración intravenosa^{20,23}.

Posología

Las consideraciones generales acerca de la posología de éste fármaco para niños y adultos sin problemas hematológicos se enlistan en el cuadro 5.

Cuadro 5. Posología de la Ciclofosfamida^{23, 24}.

Edad	Dosis	Vía de administración
Niños Fase de inducción	Inicialmente 2 a 8 mg/kg/día o 60 a 250 mg/m ² /día divididos en dosis por 6 días.	Oral
Dosis de mantenimiento	2 a 5mg/kg o 50 a 150mg/m ² dos veces por semana.	
Niños Fase de inducción	40 a 50mg/kg(1.5 a 1.8g/m ²) en lapso de 2 a 5 días	Intravenosa
Dosis de mantenimiento	60 a 250mg/m ² /día 10 a 15mg/kg (350 a 550mg/m ²) cada 7 a 10 días o 3 a 5mg/kg/día (110 a 185mg/m ²) dos veces por semana	
Adultos	1 a 5 mg/kg/día	Oral
Adultos	Inicialmente 40 a 50mg/kg en dosis divididas a lo largo de 2 a 5 días 10mg/kg semanal hasta 50mg/kg cada 3-4 semanas.	Intravenosa

Reacciones adversas a causa de la ciclofosfamida

La ciclofosfamida puede causar diversas reacciones adversas, las cuales se encuentran en el cuadro 6.

Cuadro 6. Reacciones adversas presentes en el tratamiento con ciclofosfamida²⁵.

Tipo de reacciones	Efectos
Tracto gastrointestinal	Anorexia Náusea Vómito Estomatitis Diarrea Dolor abdominal
Metabólicas	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética con dosis altas
Cardiotoxicidad	Cardiotoxicidad Necrosis cardíaca
Dermatológicas	Alopecia Rash cutáneo Hiperpigmentación de la piel y uñas después de que el tratamiento haya terminado.
Hematológicas	Trombocitopenia Leucopenia Anemia
Pulmonares	Fibrosis intersticial Disnea Tos seca Displasia celular
Inmunológicas	Urticaria Prurito Erupción eritematosa difusa
Renales	Nefrotoxicidad Proteinuria Necrosis tubular severa
Endocrinológicos	Supresión gonadal

Conservación

El medicamento debe conservarse en envases bien cerrados y protegidos de la luz, a una temperatura entre 2 y 8°C. La ciclofosfamida una vez preparada se mantiene hasta seis días en refrigeración²⁶.

Extravasación y vías de administración: La tolerancia local de la ciclofosfamida es adecuada. Es por ello que este preparado no solamente puede administrarse por vía intravenosa (no produce irritación venosa ni lesiones tisulares en una inyección accidental), sino también por vía intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, intraarterial, entre otras vías de administración²⁵.

Contraindicaciones

La ciclofosfamida no debe ser empleada cuando existe una hipersensibilidad conocida frente al medicamento, así como en alteraciones graves de la función de la médula ósea. En pacientes caquéticos, generalmente no está indicada la terapia citostática. Solamente en personas que padecen una afección cuya sensibilidad frente a ciclofosfamida es conocida (principalmente enfermedades sistémicas), está indicada y se justifica el tratamiento. Además, tiene que haber ciertas reservas en el organismo para que haya una respuesta al tratamiento. Antes de comenzar la terapia hay que excluir posibles obstrucciones a nivel de las vías urinarias descendentes, sanear posibles focos infecciosos y corregir posibles alteraciones electrolíticas. Hay que observar un cuidado óptimo de la boca. Entre las manifestaciones clínicas de sobredosis se presentan mielosupresión, alopecia, en pacientes que reciben dosis intravenosa de 60 a 120mg/Kg; náuseas, vómitos; el tratamiento suele ser de sostén y comprende transfusión de componentes de la sangre y antieméticos, ya que la ciclofosfamida es dializable²⁴.

Indicaciones terapéuticas

La ciclofosfamida está indicada en el tratamiento de algunas leucemias agudas, leucemias linfáticas y mieloides, particularmente crónicas linfogranulomatosis, linfosarcoma, reticulosarcoma, enfermedad de Waldenström, plasmocitoma, hemoblastosis, tumores linforreticulares, tumores con crecimiento diseminado, particularmente carcinoma de ovario, de mama, bronquial a células pequeñas, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, en terapia adicional en el postoperatorio, especialmente en tumores quimiosensibles que presuntamente han sobrepasado los límites locales y que a pesar de la cirugía tienen un mal pronóstico. La indicación en pacientes jóvenes debe ponderarse rigurosamente; se utiliza en enfermedades causadas por autoinmunidad, especialmente poliartritis crónica, artropatía psoriásica, lupus eritematoso sistémico, anemia autoinmune hemolítica, síndrome nefrótico. Se emplea solamente cuando existe el peligro de un padecimiento crónico, o cuando ha fracasado la terapia convencional.

La terapia se debe realizar en forma rigurosa: dosificación suficientemente alta y por un tiempo suficientemente prolongado, en lo posible una dosificación individual ²³.

Casos clínicos de interacciones potenciales con ciclofosfamida

Pueden presentarse varias interacciones medicamentosas, las más frecuentes se mencionan en el cuadro 7.

Cuadro 7. Interacción de ciclofosfamida con otros medicamentos^{19, 22, 27-32}.

Fármaco	Efecto	Referencia
Alopurinol y Mercaptopurina	Toxicidad aumentada de los antineoplásicos. Depresión de médula ósea. Disminución del metabolismo de los antineoplásicos.	19, 29, 30
Anticoagulantes	Incrementa su efecto.	31
Amiodarona	Toxicidad pulmonar en dosis elevadas.	29
Azatioprina	Necrosis de las células hepáticas.	29
Busulfan	Las concentraciones séricas pueden aumentar, si se administra menos de 24 h después del tratamiento con busulfan.	29, 30,31
Cloranfenicol	Inhibe el metabolismo de la ciclofosfamida, disminuyendo su efecto. La ciclofosfamida actúa por sus metabolitos activos, por lo que el antibiótico puede disminuir su actividad antineoplásica.	19,27,28,32
Corticosteroides	Inhibe la activación de la ciclofosfamida debido a la competición por las enzimas metabolizadoras del fármaco en el hígado.	19, 29,30
Dapsona	Inhibición de la leucopenia asociada normalmente a tratamiento con ciclofosfamida.	29
Filgrastim (G-CSF)	Aumenta la toxicidad pulmonar de la ciclofosfamida con dosis elevadas acumuladas.	29
Indometacina	Los efectos aditivos de ambos fármacos aumentan o disminuyen.	29,31

Tiotepa	Aumenta la acción del fármaco curarizante. Disminuye el nivel plasmático de la seudocolinesterasa	19, 29, 30,32
Succinilcolina	Como adjunto a la anestesia puede presentar dificultad respiratoria prolongada y apnea. Deprime la actividad de la seudocolinesterasa, enzima que inactiva a la succinilcolina.	19, 27, 28
Sulfafenazol	Aumento o disminución de la actividad terapéutica.	29
Doxorrubicina	Incrementa la cardiotoxicidad en dosis elevadas.	19, 27, 29
Quinolona	Disminuye su efecto antimicrobiano.	19,27,28,30
Fenobarbital	Leucopenia por la administración a altas dosis.	19,31
Pentostatina	Cardiotoxicidad aumentada	29
Vincristina	Sinergismo, hay actividad de ambos agentes debida al tiempo de administración del fármaco por lo que se debe vigilar la toxicidad de ambos medicamentos.	19
Tiazidas	Aumento de toxicidad de ciclofosfamida por disminución en la excreción renal, por lo que se deben utilizar con cautela.	29
Citarabina	Sinergismo debido a una disminución en la reparación del ADN	22, 29
Digoxina	Los niveles en suero pueden ser reducidos.	19,30

3. Planteamiento del problema

Hace cuatro años, el cáncer infantil era la cuarta causa de mortalidad en México entre niños de edad escolar (de 6 a 15 años), pero actualmente es la segunda, después de los padecimientos conocidos como enfermedades del subdesarrollo (infecciones gastrointestinales). Desafortunadamente, muchas veces las cifras reales sólo se conocen hasta el desenlace, pues aunque los Registros Nacionales reconocen 1800 casos nuevos de cáncer infantil al año, el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reporta 6000 niños muertos al año por la misma causa. Esta disparidad coincide con los datos de la Organización Mundial de la Salud, la cual calcula que en el país 90% de los niños con cáncer mueren sin atención médica. Los medicamentos antineoplásicos además de ser tóxicos para las células cancerosas lo son también para las células sanas, lo que provoca reacciones adversas que aunque son muy frecuentes, lo normal es que para cada paciente su reacción sea de manera diferente, particularmente la población infantil por ser más susceptible a los efectos adversos de los medicamentos. La edad, el sexo, los hábitos alimenticios y la prescripción de medicamentos son factores significativos que influyen en la aparición de dichos eventos que afectan su salud y calidad de vida.

En el Instituto Nacional de Pediatría, la ciclofosfamida se encuentra en la sexta posición entre los diez antineoplásicos más utilizados según las estadísticas de consumo generadas por el departamento de adquisiciones según el ejercicio de Julio de 2005- Julio de 2006; además de ser el octavo medicamento, que tanto el grupo de residentes como de enfermeras, reportó con mayores quejas por parte de los pacientes en cuanto a molestias e inconvenientes relacionados con la quimioterapia; es por ello que el uso de este medicamento no es muy frecuente en este servicio hospitalario; sin embargo, a pesar de los efectos adversos que se presentan durante la quimioterapia, se ha obtenido una respuesta favorable contra las neoplasias, principalmente en neuroblastomas,

linfomas, carcinomas y leucemias. Debido a ello se estableció llevar a cabo la farmacovigilancia en dicha institución, mediante la revisión de las historias clínicas y realizar entrevista tanto a pacientes como a familiares para detectar reacciones adversas potenciales asociadas al uso de la ciclofosfamida, evaluarla, mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, además de establecer las posibles interacciones debidas al tratamiento farmacológico y valorar su evitabilidad empleando la adaptación del cuestionario de Schumock y Torton; y con los datos obtenidos realizar las recomendaciones pertinentes en el uso de este fármaco además de realizar la notificación de la reacciones detectadas.

4. Objetivo

Desarrollar un estudio de farmacovigilancia de ciclofosfamida en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría de noviembre de 2005 a noviembre de 2006.

Objetivos particulares:

- Elaborar un cuestionario que reúna la información necesaria en relación al paciente, que permita detectar reacciones adversas que se presenten durante su estancia en dicha institución para que sea validado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (LIF-FES-Z).
- Realizar la revisión de historias clínicas y llevar a cabo la entrevista a pacientes, familiares y tutores del mismo, mediante la aplicación del cuestionario previamente validado para detectar las reacciones adversas asociadas al uso de la ciclofosfamida, evaluarlas mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, valorar su evitabilidad empleando la adaptación del cuestionario de Schumock y Thorton, además de establecer las posibles interacciones debidas al tratamiento farmacológico.

5. Hipótesis

La ciclofosfamida es un medicamento antineoplásico inespecífico del ciclo celular que al administrarse en regímenes de quimioterapia provoca reacciones adversas evidentes en la mayoría de los pacientes que la incluyen en su farmacoterapia; estas reacciones adversas no se pueden erradicar completamente durante el tratamiento, ya que el mecanismo por el que actúa este medicamento es destruir células y no se limita a actuar en un área concreta sino que llega a diversas partes del organismo, ocasionando daño en la salud del paciente. La detección oportuna mediante el monitoreo de medicamentos, la evaluación y notificación de reacciones adversas e interacciones, tomando en cuenta la farmacoterapia, permitirá conocer la causalidad y evitabilidad de dichas reacciones adversas en el paciente interno en el Instituto Nacional de Pediatría.

6. Material y Método

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de noviembre de 2005 a noviembre de 2006 en pacientes pediátricos de edad entre uno y diecisiete años, de ambos sexos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en cuya terapéutica estaba incluida la ciclofosfamida, tomando en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos, ambos sexos, hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría que incluyen ciclofosfamida en su farmacoterapia en cualquier vía de administración.

Criterios de exclusión:

- Paciente ambulatorio, ambos sexos, en tratamiento con ciclofosfamida.
- Pacientes sin expediente médico o dado de alta.
- Pacientes que no incluyen ciclofosfamida en su farmacoterapia.

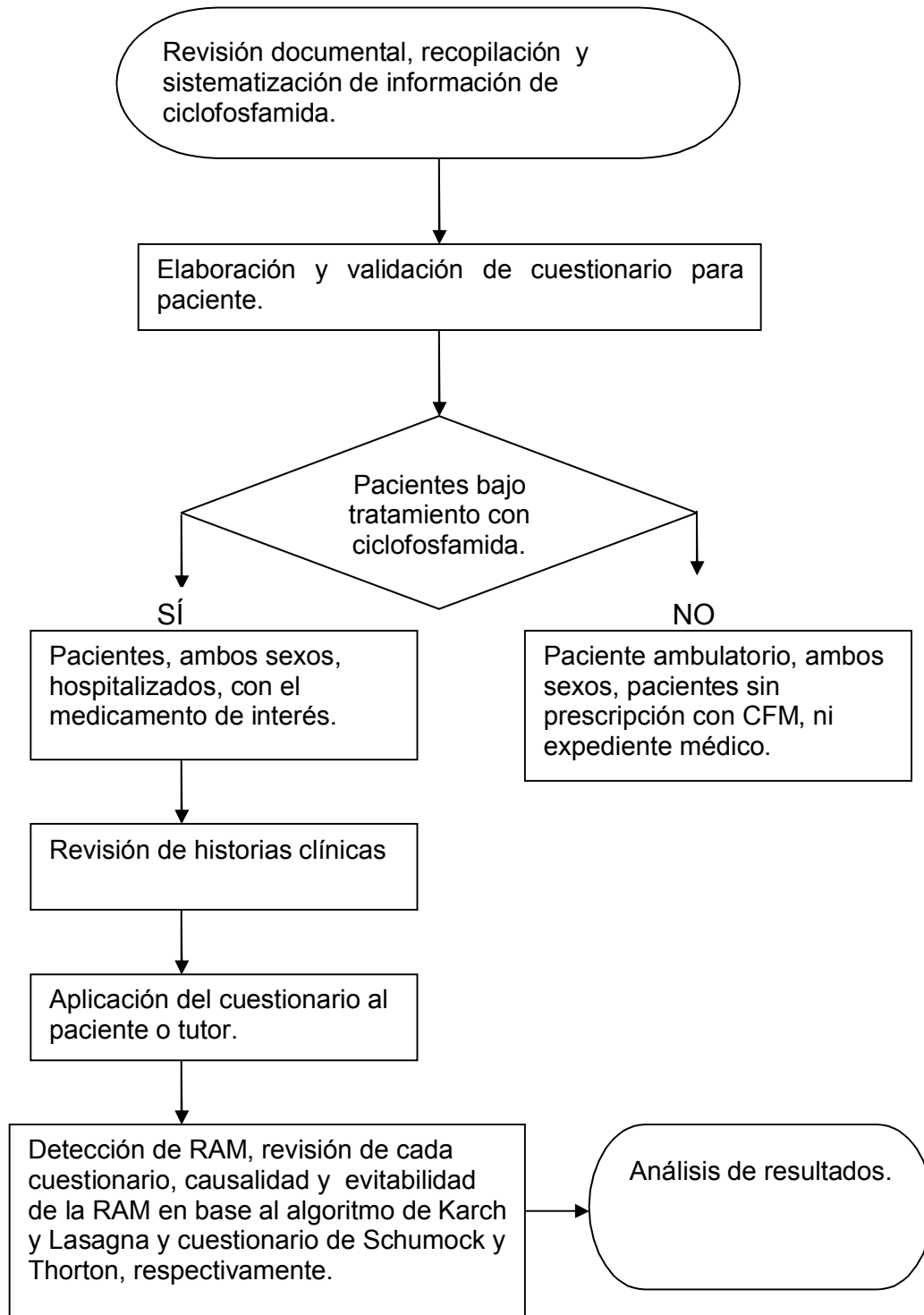
Criterios de eliminación:

- Pacientes que no terminan el tratamiento médico con ciclofosfamida.
- Pacientes a los que se les cambia el medicamento de interés, o abandonan el tratamiento.

El estudio consistió en la revisión de historias clínicas y visitas frecuentes al paciente de manera individual durante cada quimioterapia, en las que se aplicó un cuestionario previamente validado por el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (LIF-FESZ). Anexo A. Cada una de las reacciones adversas reportadas por cada paciente fue evaluada con información cruzada por el LIF-FESZ.

El cuestionario permitió reunir información necesaria en relación al paciente con la finalidad de conocer las reacciones adversas más comunes y detectar interacciones farmacológicas mediante la recopilación de datos personales del paciente, medicamentos prescritos, en las que se incluyó el nombre, la forma farmacéutica, dosis, frecuencia para tomarlos y vía de administración. Se revisó cada uno de los cuestionarios realizados y de los datos obtenidos se determinó el número de reacciones adversas e interacciones farmacológicas potenciales presentes durante la estancia en dicha institución. Posteriormente, en la obtención de datos se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna, además del cuestionario de Schumock y Thorton, para determinar la causalidad y evitabilidad, respectivamente, de las reacciones adversas que se presentaron en el estudio.

Diagrama de flujo del estudio



7. Resultados y Análisis

Durante el estudio de farmacovigilancia en el Instituto Nacional de Pediatría se evaluó a un total de 20 pacientes internos en el servicio de oncología (Cuadro 8), los cuales incluían ciclofosfamida en su farmacoterapia, en el que se detectaron 18 reacciones adversas y ocho interacciones farmacológicas de la ciclofosfamida con cisplatino, carboplatino, citarabina, doxorubicina, fenitoína, fenobarbital, vincristina y filgastrim.

Cuadro 8. Relación del número de pacientes y la enfermedad

Días de hospitalización	Edad	Género	Diagnóstico	No de RAM	No de medicamentos prescritos	No de interacciones farmacológicas
17	3	Masculino	Leucemia linfoblástica aguda	6	9	2
33	2	Masculino	Ependinoma anaplásico	5	8	2
15	5	Femenino	Retinoblastoma	8	9	2
10	15	Femenino	Osteosarcoma	6	8	1
21	15	Femenino	Lupus eritematoso sistémico	5	11	1
15	8	Masculino	Rabdosarcoma	3	10	1
10	1	Masculino	Neuroblastoma	6	7	1
16	8	Masculino	Neuroblastoma	3	7	2
13	2	Masculino	Ganlioneuroblastoma	6	7	2
24	13	Femenino	Linfoma burkitt	8	10	3
15	16	Femenino	Lupus eritematoso sistémico	3	7	1
20	13	Masculino	Leucemia linfoblástica aguda	12	13	2
15	2	Femenino	Rabdosarcoma	4	11	2
10	4	Masculino	Neuroblastoma	4	8	3
18	3	Femenino	Rabdosarcoma	6	11	2
13	5	Masculino	Neuroblastoma	4	7	2
20	2	Masculino	Neuroblastoma	1	7	2
15	13	Masculino	Linfoma burkitt	4	15	3
14	15	Femenino	Osteosarcoma	7	7	1
17	17	Femenino	Lupus eritematoso sistémico	Ninguna	8	Ninguna

El 55% de los pacientes pertenece al género masculino, mientras que el 45% al género femenino, siendo los pacientes del género masculino los más afectados por la enfermedad (Figura 3). La edad de cada uno de los pacientes se encuentra entre uno y los 17 años, siendo las edades más representativas los pacientes con edad entre uno y cinco años, así como los adolescentes entre 15 y 17 años. Sin embargo, cabe mencionar que el sexo femenino fue el más afectado, presentando entre cuatro y ocho reacciones adversas.

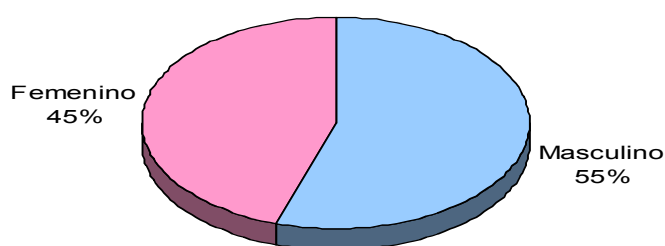


Figura 3. Prevalencia de tratamiento con ciclofosfamida en el servicio de oncología por género.

Existen factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de reacciones adversas, tales como la edad, el sexo, la alimentación, el número de medicamentos prescritos y quizá el factor más importante es que al realizar los estudios clínicos, no se incluye a la población mexicana; mucho menos a la población pediátrica, que es la más susceptible a recaer por los efectos adversos de los medicamentos, ya que su metabolismo no se encuentra totalmente desarrollado e impide que los medicamentos sean eliminados por completo, causando la acumulación en su organismo. Además a menudo se administran a los niños medicamentos que se han puesto a prueba sólo en

adultos y que no han sido aprobados oficialmente para utilizarse en la población infantil.

Se detectaron cinco casos clínicos de neuroblastoma en pacientes masculinos, la edad de estos pacientes varía entre uno y ocho años, siendo los pacientes con menor edad los que presentaron un número mayor de reacciones adversas ya que el paciente de un año presentó más reacciones adversas que el paciente de ocho años, a los que se les administraba el mismo número de medicamentos, lo que lleva a considerar que la edad es un factor que influye en la aparición de la RAM (cuadro 9).

La aparición de las RAM también puede deberse al grado de avance de la enfermedad y a la variabilidad biológica de cada paciente, ya que no todos responden de la misma manera a la quimioterapia.

En cuanto a la enfermedad, el lupus eritematoso sistémico y la mayoría de los sarcomas son más comunes en mujeres, ya que en este estudio son pocos los casos en varones.

Las reacciones adversas, detectadas en el presente estudio, se le atribuyen a los efectos tóxicos de la ciclofosfamida ya que son reacciones reportadas en la literatura causadas por este medicamento y se presentan en mayor o menor grado si se administran altas dosis (figura No 4). La náusea, el vómito y el mareo, son las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en dicho estudio, ya que son muy comunes en las enfermedades oncológicas como respuesta a la quimioterapia, y que la mayoría de los medicamentos antineoplásicos como el cisplatino, carboplatino, citarabina, doxorubicina y ciclofosfamida, lo ocasionan en mayor o menor grado después de la administración intravenosa, además de que estos medicamentos son considerados como medicamentos emetógenos de alto riesgo, principalmente por que actúan sobre las células cromatínicas del tubo digestivo superior y

hacen que se libere serotonina (5-hidroxitriptamina) que a su vez excita los receptores de 5 HT, y así la serotonina liberada inicia impulsos en las vías aferentes que desencadenan el vómito; por lo que la intensidad y duración del vómito dependen de la dosis, tiempo de administración, estado nutricional y quizá factores psicológicos³³.

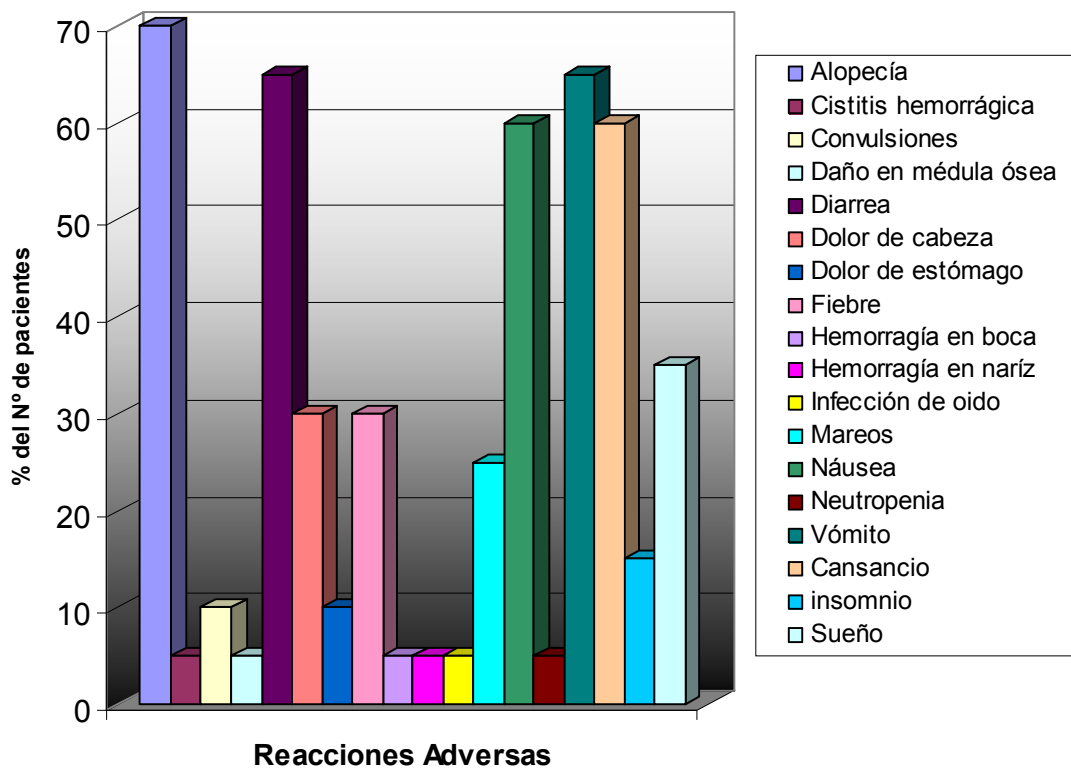


Figura No 4. Reacciones Adversas presentes durante el Tratamiento con Ciclofosfamida

El objetivo primordial del tratamiento de la náusea y el vómito inducido por quimioterapia es, sin duda la eliminación completa de éstos. Esto desafortunadamente resulta a menudo difícil de conseguir, por lo que sólo es posible lograr dar una mejor calidad de vida al paciente. Sin embargo, la mejor

estrategia para el control del vómito y la náusea es su prevención; esta debe comenzar con el primer ciclo de quimioterapia, ya que una vez aparecida esta reacción adversa resulta más difícil de controlar. Así pues usando medicamentos antieméticos antes de la quimioterapia se obtienen un mejor control de la émesis³³.

La fiebre en el paciente oncológico pudo deberse a alteraciones en el encéfalo o bien a sustancias tóxicas que inciden en los centros reguladores de la temperatura corporal; entre otras causas cabe mencionar los tumores cerebrales, las enfermedades bacterianas producidas por microorganismos oportunistas, a las que el paciente oncológico se encuentra expuesto dentro del medio hospitalario, y su organismo se encuentra más susceptible a ello.

Los padres de los pacientes que sufrieron convulsiones, explicaron que estas se presentaron horas después de la quimioterapia, en las que describieron el episodio convulsivo acompañados por pérdida de la conciencia, sudoración y fatiga corporal, que son el resultado de la fatiga intensa y prolongada de la sinapsis neuronal, después de haber sufrido la convulsión^{34,35}.

Entre los factores que se deben tomar en cuenta y que pueden inducir la convulsión son la fiebre elevada, por encima de 38°C, estímulos emocionales intensos, así como ruidos intensos.

El dolor, como reacción adversa, es una sensación subjetiva que generalmente no es fácil de controlar y más difícil de definir el grado de dolor que el paciente pediátrico presenta, por ello, el profesional de la salud debe hacer énfasis en su lenguaje sobre el dolor, ya que de ello depende la terapéutica empleada de analgésicos para cada paciente que presente este problema. La causa de dolor en el paciente oncológico puede deberse en muchos casos a la infiltración del tumor en tejido sano, obstrucción de vísceras, compresión de vasos sanguíneos, fracturas óseas, necrosis e infección^{19, 22}.

La cistitis hemorrágica se presentó en un solo paciente y es muy frecuente en pacientes que incluyen en su tratamiento de quimioterapia a la ciclofosfamida, ya que esta es una reacción adversa reportada en estudios clínicos y se debe principalmente a la formación de acroleína, que es el principal metabolito nefrotóxico de la ciclofosfamida y su acumulación en la vejiga urinaria es la que provoca la salida de orina con sangre, como la describió el paciente en dicho estudio³⁶.

Un tratamiento para tratar la cistitis es mediante la irrigación vesical de sulfato potásico, esta irrigación puede hacerse mediante protocolos diferentes, siempre bajo estricto control clínico y valorar el estado de salud y la predisposición del paciente al tratamiento^{36, 37}.

La médula ósea es de los tejidos que con mayor frecuencia es dañado por el efecto adverso de los medicamentos antineoplásicos, ya que la totalidad de sus células se encuentran en proceso de división y como la ciclofosfamida no es específica de células neoplásicas, daña a todas las células del cuerpo por igual por ello, cuando se suprime la médula ósea por efecto de la quimioterapia, de igual modo se dañan los componentes de la sangre y esto es lo que ocasiona que se presenten complicaciones, tal es el caso de un paciente que reportó haber sufrido infecciones en oído, hemorragia en boca y nariz, así como de neutropenia, mielosupresión, diarrea, náusea, vómito y cansancio, todas ellas reportadas en las historias clínicas. Por ello es necesario valorar el efecto mielosupresor, así como los efectos tóxicos que se producen en cada paciente antes de utilizar uno o más medicamentos en el tratamiento de enfermedades malignas de la quimioterapia actual. Cabe mencionar que este paciente se encontraba en recuperación debido a un trasplante de médula ósea y que fue el paciente que reportó haber tenido un número mayor de reacciones adversas^{34, 35}.

La diarrea es una reacción adversa de cuidado en el paciente oncológico, ya que se pierden líquidos y electrolitos y como es uno de los principales efectos adversos causado por la ciclofosfamida, se debe tener un control en la dieta del paciente, así como una buena hidratación³⁴.

Otra manifestación clínica es la alopecia o pérdida del cabello, es una reacción adversa muy común en la mayoría de las quimioterapias registradas en el estudio. La caída del cabello es el principal efecto tóxico de los antineoplásicos y se debe a que los agentes penetran en el folículo piloso, haciendo que el tallo del cabello se quiebre en la raíz. Así poco a poco se pierde no sólo el cabello de la cabeza, sino también las cejas, pestañas, vello facial y vello púbico, según la edad y el sexo del niño³⁵.

Los niños más pequeños quizá no se molesten por la pérdida de cabello, pero puede tener un efecto devastador en un adolescente. La pérdida del cabello se produce de una a tres semanas después de empezar el tratamiento.

Los factores que pueden influir en la alteración de los patrones del sueño el insomnio, se encuentra relacionado en los pacientes con cáncer, generalmente se asocian al estrés relacionado con alguna situación, enfermedad, tratamiento con fármacos, enfermedad física, el dolor, la hospitalización y otros tratamientos para el cáncer, así como la repercusión psicológica de una enfermedad maligna¹⁹.

Es importante mencionar que cada uno de los pacientes presentó interacciones farmacológicas. El cisplatino y carboplatino presentan una interacción de tipo sinérgica con aumento de toxicidad, potenciando los efectos adversos como la nefrotoxicidad y en menor grado náusea y vómito, que repercuten en el estado anímico del paciente y aunque el mecanismo se desconoce, puede deberse a que el cisplatino al igual que el carboplatino actúan a nivel de ADN; por lo que estos dos medicamentos contribuyen al aumento en la producción de efectos adversos. La citarabina presenta la ciclofosfamida^{19, 38}.

La Doxorubicina, es un antibiótico antitumoral, generalmente se administra en combinación con la ciclofosfamida, con la cual presenta sinergismo, aumentando el efecto cardiotóxico, característico de las antraciclinas, ya que la doxorubicina implica la producción intracelular excesiva de radicales libres dentro del miocardio y que dicha reacción adversa puede presentarse hasta 20 años después de la última administración. Además existen estudios en los que se atribuye el efecto lesivo en la vejiga, por lo que este fármaco también contribuye al desarrollo de cistitis hemorrágica y al igual que la ciclofosfamida se une a proteínas tisulares³⁹.

Esto se puede evitar si se administran dosis semanales más bajas o infusiones continuas a fin de evitar concentraciones plasmáticas máximas y acumulativas ya que si se aumenta la dosis también aumentan los efectos tóxicos de ambos fármacos³⁹.

Se administró ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, a nueve pacientes, muchas ocasiones se administran estos fármacos en bolo intravenoso, ya que se han logrado obtener una remisión de hasta 50% del tumor en la leucemia linfoblástica aguda, es decir una disminución notoria de la enfermedad pero esto no aplica a todos los pacientes, ya que no todos responden del mismo modo al tratamiento^{19. 38}.

El Fenobarbital, empleado en la terapéutica por sus propiedades como sedante y anticonvulsivo, actúa como inductor del citocromo P-450; potenciando los metabolitos tóxicos de la ciclofosfamida, ya que ésta se metaboliza en el hígado por el sistema de oxidasa, de igual modo a nivel de citocromo P-450, induciendo así los efectos tóxicos de la ciclofosfamida y del mismo fenobarbital, que a dosis elevadas puede provocar leucopenia, por lo que la prescripción de este sedante se debe omitir en la farmacoterapia del paciente que se encuentre bajo tratamiento con ciclofosfamida y ser sustituido por otro medicamento que no interactúe con la ciclofosfamida, una opción al tratamiento son las benzodiazepinas³⁶.

La fenitoína se debe omitir de la prescripción cuando se administre ciclofosfamida, debido a que dicho fármaco inhibe la producción de enzimas que son necesarias para que se metabolice la ciclofosfamida, dando como resultado que la ciclofosfamida permanezca inactiva en organismo ³⁶.

El filgastrim es un medicamento que en investigaciones previas se reportó que presentaba interacción con la ciclofosfamida, ya que potencia la toxicidad pulmonar en dosis acumuladas del fármaco y a la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio se les administra este fármaco por que es empleado para la proliferación de glóbulos blancos y estimulación en la proliferación de neutrófilos ya que el número de células progenitoras disminuye con la quimioterapia, también se detectó que el mismo filgastrim interactúa con la vincristina, el tratamiento con filgastrim, o cambiar la quimioterapia a fin de evitar estas interacciones que ponen en riesgo no sólo su salud, sino también su vida³⁰.

Dada la importancia que tiene la salud y el cuidado del paciente oncológico, el profesional de la salud debe tomar en cuenta estos aspectos al momento de prescribir cualquier medicamento, tales como la capacidad del fármaco para llegar al sitio de infección a la concentración terapéutica requerida por el paciente, las vías de administración disponibles y cuales son las apropiadas, el perfil de efectos adversos y saber si estos afectan a enfermedades subyacentes o si son capaces de producir interacciones farmacológicas, de igual modo tomar en cuenta el costo del tratamiento, para evitar un gasto excesivo, tanto a los familiares, como a la institución. Los medicamentos prescritos al paciente oncológico no muestran interacción directamente con la ciclofosfamida, sin embargo su prescripción se debe realizar con cautela, ya que los efectos adversos de cada uno varían en mayor o menor grado si se administran en periodos prolongados, como es el caso de los aminoglucósidos, que producen insuficiencia renal aguda³⁷.

La figura 5 representa el porcentaje de fármacos prescritos al paciente oncológico de acuerdo al grupo terapéutico al que pertenecen, por lo que se describirá la importancia en la terapéutica para el paciente.

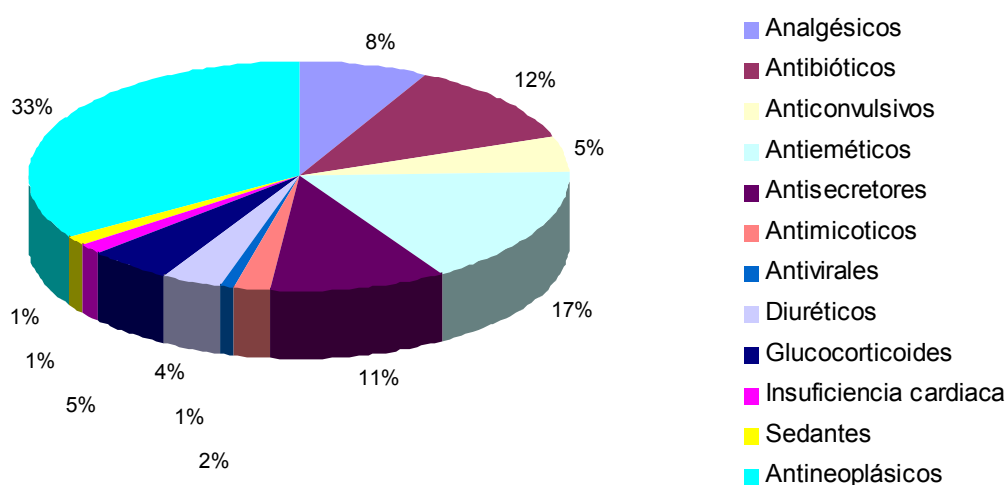


Figura 5. Medicamentos prescritos al paciente oncológico de acuerdo al grupo terapéutico

En el paciente oncológico se prescribieron los analgésicos como el naproxen, ketorolaco, paracetamol, que ejercen actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica leve. La morfina es un fármaco que interactúa con los receptores opioides para producir analgesia y ayudar a disminuir la ansiedad y el estrés asociado con el dolor en el paciente oncológico y aunque una de las desventajas de este fármaco es que rápidamente el paciente puede desarrollar tolerancia y dependencia; como resultado el paciente necesitará dosis mayores para alcanzar el efecto analgésico, por lo que su uso debe ser restringido.

El tramadol y la bupremorfina, fármacos prescritos también, son analgésicos que se pueden sustituir por la morfina, aunque su efecto analgésico es menor que la morfina, pero tienen la ventaja de que no crean tolerancia en el paciente.

Los antibióticos de uso frecuente en el paciente oncológico son la ampicilina, amoxicilina, cefalotina, ceftazidima, meropenem, la potencia entre los distintos antibióticos es de utilidad, ya que permite tratar la infección bacteriana en pacientes que son alérgicos a penicilinas, tomando en cuenta que se debe evitar la resistencia bacteriana durante el tratamiento^{19, 22, 36,40}.

La ampicilina y amoxicilina son activas frente a cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* y enterococos, estas bacterias suelen desarrollarse en medio hospitalario, estos medicamentos presentan comportamiento bacteriostático, sin embargo, si se adiciona un aminoglucósido adquieren actividad bactericida, por tal motivo, entre los aminoglucósidos prescritos se encuentran la amikacina y la neomicina, que son antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas que se desarrollan habitualmente en medio hospitalario. Su administración debe ser por vía parenteral, ya que no se absorben en el tracto digestivo y así no se obtiene un efecto sistémico. Su uso está limitado ya que producen nefrotoxicidad y ototoxicidad, son dependientes de la dosis y la duración del tratamiento, por lo que se debe evitar el uso prolongado¹⁹.

La cefalotina y ceftazidima se prescribieron a cuatro pacientes que reportaron ser alérgicos a penicilinas. El trimetoprim y sulfametoxazol es eficaz para tratar infecciones en las vías urinarias y algunas infecciones causadas por micobacterias que comúnmente se presentan en paciente oncológico²².

Los anticonvulsivos como el diazepam y clonazepam se pueden utilizar gracias a sus propiedades terapéuticas como ansiolítico, sedante hipnótico, y en menor grado como anticonvulsivo. Pertenecen al grupo de las benzodiazepinas y actúan potenciando el efecto del ácido gamma aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor del sistema nervioso central. Potencian la neurotransmisión GABAérgica intensificando el efecto inhibitorio, disminuyendo así la ansiedad y aumentando el efecto de sedación. Aunque se debe evitar el uso prolongado ya que puede causar tolerancia y disminución de la eficacia.

El ácido valproico se prescribió para tratar las convulsiones presentes en el paciente oncológico debidas en la mayoría de los casos a causa de fiebre y se prefiere este fármaco en crisis tónico-clónicas generalizadas^{20, 36}.

Los glucocorticoides prescritos como la prednisona, dexametasona e hidrocortisona ejercen acciones antiinflamatorias, generalmente se prescriben para tratar tumores que se derivan de los linfocitos. La dosis se debe elegir para minimizar el riesgo de efectos adversos, pero que a su vez proporcione el efecto terapéutico deseado a cada paciente³⁶.

Dentro de los medicamentos antieméticos se encuentra el ondansetrón, que antagoniza la emesis inducida por el efecto de la radiación y quimioterapia, controla la náusea, las arcadas y el vómito que es el principal efecto adverso que se presentó en la mayoría de los pacientes y que las pautas gravemente emetógenas como la del cisplatino, que causan ruptura del tejido gastrointestinal³³.

La dexametasona o metilprednisolona suelen utilizarse en combinación con el ondansetrón ya que se obtiene una respuesta más eficaz ante la emesis inducida por los antineoplásicos. El uso de sales de aluminio y magnesio, en el tratamiento de la emesis reduce la sensación nauseabunda, y neutraliza el ácido del estómago y eleva el pH gástrico, reduciendo el efecto lesivo de la pepsina inactivándola; por lo que se debe administrar entre una y tres horas después de cada alimento para mantener el pH elevado.

Lo antes mencionado es de vital importancia para el paciente, dado que el desarrollo de cualquier intensidad de náusea y vómito se puede controlar llevando a cabo una correcta prescripción para disminuir su intensidad en un tratamiento futuro ²².

Entre los medicamentos utilizados para tratar la insuficiencia cardiaca, el captopril es utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, que pudo haber sido causada por el efecto citotóxico de la ciclofosfamida y tal vez por la administración simultánea con doxorubicina ³⁶.

Dentro de los antivirales se encuentra el aciclovir prescrito para tratar infecciones de herpes simple y varicela zoster, y debido a que el principal efecto de la quimioterapia es la depresión del sistema inmunológico en el paciente oncológico, éste se encuentra susceptible a contraer fácilmente enfermedades que comúnmente se desarrollan en medio hospitalario, por lo que cuando es contagiado por alguna enfermedad viral, el paciente tiene que permanecer aislado de los demás para evitar contagio ¹⁹.

Este antiviral debe administrarse vía intravenosa y se recomienda que no se administre en pacientes que presentan enfermedad renal, por lo que su administración no debe prolongarse por más de tres semanas, ya que el aciclovir se elimina mediante filtración glomerular ²².

El uso de diuréticos en el paciente oncológico como la furosemida y la espironolactona deben prescribirse de manera correcta para evitar daño renal, ya que estos fármacos actúan directamente sobre las células de los túbulos renales en regiones anatómicas determinadas de la nefrona y como la mayoría de los fármacos antineoplásicos excretan sus metabolitos tóxicos por vía renal, provocando cistitis hemorrágica, el caso de la furosemida es importante, aunque no interactúa directamente con la ciclofosfamida pero se debe tener cautela al administrarse y de preferencia debe ser por la mañana para que los

metabolitos tóxicos sean excretados durante el día y de igual modo el paciente debe ser hidratado constantemente para evitar la cistitis; sin embargo la ciclofosfamida provoca síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, por lo que se debe llevar a cabo un control estricto de líquidos y administrar este medicamento por las mañanas, para que el paciente pueda vaciar su vejiga^{22, 37}.

Entre los antiseoretos, la ranitidina y la cimetidina son fármacos que se prescriben en el paciente oncológico, éstos compiten con la histamina por los receptores H₂ y se ha sabido que estos fármacos dentro de sus propiedades terapéuticas pueden potenciar determinadas respuestas inmunitarias mediante el bloqueo de la histamina que se libera a partir de los mastocitos y basófilos, por lo que se justifica su uso en el paciente oncológico²⁰.

Entre los antimicóticos se encuentran la nistatina y el voriconazol, para tratar *candida albicans* que se presentó en un solo paciente.

El uso de algoritmos es una herramienta que permite acercarse a establecer la relación de causalidad entre una reacción adversa y el medicamento sospechoso de producirla. Para valorar la causalidad entre la ciclofosfamida y las reacciones adversas que se presentaron en el estudio, se clasificaron de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar su causalidad y su evitabilidad en base al cuestionario de Schumock y Thorton (cuadro 9).

Cuadro 9. Comparación de la valoración causal de las RAM presentes en el estudio basadas en el algoritmo de Karch y Lasagna; según su evitabilidad en el cuestionario de Schumock y Thorton.

RAM	K y L	S y T
	Definitiva	No Prevenible
Alopecia		
Cistitis hemorrágica	Probable	Prevenible
Convulsiones	Posible	No Prevenible
Daño en médula ósea	Probable	Prevenible
Diarrea	Probable	Prevenible
Dolor de cabeza	Probable	No Prevenible
Dolor de estómago	Probable	No Prevenible
Fiebre	Posible	Prevenible
Hemorragia en boca	Posible	Prevenible
Hemorragia en nariz	Posible	Prevenible
Infección de oído	Posible	Prevenible
Mareos	Probable	Prevenible
Náusea	Probable	Prevenible
Neutropenia	Probable	Prevenible
Vómito	Probable	Prevenible
Cansancio	Posible	No Prevenible
Insomnio	Posible	No Prevenible
Sueño	Posible	No Prevenible

K y L=Karch y Lasagna
S y T=Schumock y Thorton

La única reacción adversa definida es la alopecia debido a que en los pacientes no existen causas alternativas que la puedan ocasionar más que los antineoplásicos ya que es el mecanismo por el que actúan y esta reacción fue confirmada evidentemente por la pérdida progresiva del cabello.

El 50% de estas reacciones adversas se clasificaron como probables con base en el algoritmo de Karch y Lasagna, las cuales se deben principalmente al efecto de la ciclofosfamida y a su principal metabolito tóxico que es la 4-hidroxiciclofosfamida; estas reacciones ya han sido descritas en otros estudios y aparecen tiempo después de administrar la quimioterapia e incluso se ha reportado que puede permanecer en el organismo de forma inactiva por años, de modo que estas reacciones adversas pueden aparecer incluso tiempo después de haber terminado el tratamiento, incluso al haber combatido por completo el cáncer.

El 45% de las reacciones adversas clasificadas como posibles, no se puede atribuir sólo a la ciclofosfamida, ya que los pacientes incluyen en su farmacoterapia más de dos medicamentos, factor que influye para ocasionarlas y se han presentado con anterioridad al suspender o readministrar la ciclofosfamida.

Al aplicar el cuestionario de Schumock y Thorton (cuadro 9), se encontró que las reacciones adversas que pueden ser prevenibles durante el tratamiento farmacológico son cistitis hemorrágica, diarrea, daño en médula ósea, hemorragia en boca, hemorragia en nariz, infección de oído, mareos, náusea, neutropenia y vómito, cabe mencionar que estas reacciones son características de los efectos tóxicos de la ciclofosfamida y pueden evitarse haciendo uso racional de medicamentos y prescribir de acuerdo a la dosis requerida para el paciente pediátrico, previniendo de este modo su aparición durante el tratamiento médico.

Dentro de las reacciones adversas que son consideradas como no prevenibles se encuentran convulsiones, dolor de cabeza, dolor abdominal, fiebre, cansancio, insomnio y sueño. La edad, el sexo y la duración del tratamiento farmacológico son factores que influyen en el desarrollo de estas reacciones.

Un hecho bien conocido en la actualidad es que la morbilidad deriva del uso clínico de los medicamentos y que en gran medida pueden ser evitables y prevenibles. La detección de los acontecimientos adversos que son prevenibles, especialmente aquellos que causan daño en la salud del paciente son causados por fallos en la prescripción de medicamentos que ocurren en la atención primaria y en la especializada, sin embargo en nuestro país son escasos los estudios realizados para la detección temprana de estos acontecimientos, por lo que para su prevención es necesaria la difusión de la importancia que tiene la farmacovigilancia en las instituciones de salud y la colaboración de médicos y enfermeras para facilitar la detección de reacciones adversas y prevenirlas ⁴¹.

El cuestionario para paciente permitió dar a conocer los síntomas que aquejaban a cada uno de los pacientes en estudio, los cuales en su mayoría describían los efectos adversos que causa la quimioterapia, así como la causa por la que ingresaron a dicha institución y generar información de interés en relación al tratamiento farmacológico. Del mismo modo se detectaron dos pacientes que al inicio de su tratamiento tuvieron un diagnóstico equívoco.

Otro aspecto importante es la automedicación en el paciente pediátrico ya que los efectos de la quimioterapia causan por lo general, el debilitamiento del sistema inmunológico y cuando el paciente es dado de alta, la mayoría de los padres suelen dar complementos vitamínicos y al cuestionar el nombre de las vitaminas lo desconocen, por lo que se le sugirió al tutor pedir información al médico antes de administrar cualquier medicamento que no este autorizado fuera del servicio hospitalario.

La ciclofosfamida por ser un medicamento antineoplásico teratógeno de alto riesgo debe ser administrado por médicos especialistas en oncología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica, sin embargo al cuestionar quién lo administra, todos los pacientes reportaron que lo hacen las enfermeras, por lo que al administrarlo, ésta debe ser supervisada por el oncólogo que prescribió el tratamiento al paciente y verificar que la dosis sea la apropiada para cada paciente.

La conservación del medicamento es importante dentro del servicio de oncología y aunque la mayoría de los pacientes y familiares no saben cuál es el lugar donde se conserva este medicamento, la cual debe estar en refrigeración a una temperatura entre 2 y 8°C, con la finalidad de evitar la descomposición y mantener su estabilidad para así conservar sus propiedades fisicoquímicas, ya que la ciclofosfamida tiene un punto de fusión bajo el cual es de 45°C, por lo que una temperatura mayor al rango de conservación puede dar origen a polimorfismo del principio activo y no ejercer su efecto terapéutico.

Es importante hacer énfasis en el costo del tratamiento que lleva el paciente oncológico, ya que la quimioterapia resulta costosa tanto para los familiares, como para la institución, aunque la mayoría de los pacientes cuentan con seguro popular; el medicamento no siempre se encuentra disponible dentro de la farmacia de dicho instituto, por lo que tienen que conseguirla en farmacias externas a un precio superior, factor que influye muchas veces a que el paciente abandone el tratamiento, a esto se suma otra causa y es, que no todos los pacientes residen en la ciudad de México, incrementando así los gastos durante su estancia. Afortunadamente la donación de medicamento sirve de apoyo para los pacientes que no cuentan con seguro popular y así permitir que sigan con el tratamiento.

El cuestionario permitió detectar a pacientes que son alérgicos a algún tipo de factores ambientales o a algún medicamento, detectando cuatro pacientes alérgicos a penicilina, lo cual ayuda a definir el tipo de antibiótico que se puede prescribir a estos pacientes evitando la aparición de alguna intoxicación por penicilina.

La interacción de medicamentos utilizados en la farmacoterapia de cada paciente y la presencia de reacciones adversas se pueden disminuir llevando a cabo la Farmacovigilancia mediante su aplicación a nivel institucional así como en las instituciones del sector público y privado, así se podrá disponer de la información relacionada con la seguridad, eficacia y uso racional de los medicamentos, así como promover la notificación mediante mejores sistemas en colaboración con las autoridades normativas, el gobierno, instituciones de investigación y la industria farmacéutica ya que a nivel mundial se notifica menos del 10% de las reacciones adversas a causa de los medicamentos⁴².

Es importante que los medicamentos que se le administren al paciente sean de uso pediátrico, ya que los errores de medicación que son perjudiciales pueden ser tres veces más frecuentes en los niños que en los adultos, a fin de evitar daño en la salud del paciente; por tal motivo es responsabilidad del médico prescribir de manera apropiada de acuerdo a las necesidades clínicas de cada paciente, así como tomar en cuenta que el efecto adverso sea menor en relación al efecto terapéutico que el medicamento de elección brinde para la pronta recuperación frente a los padecimientos malignos que aquejan a la sociedad.

8. Conclusión

La Farmacovigilancia de ciclofosfamida en el Instituto Nacional de Pediatría permitió detectar más de una reacción adversa en el paciente oncológico, donde la población más afectada por la enfermedad pertenece al sexo masculino (55%), mientras que el sexo femenino presentó mayor número de reacciones adversas; obteniendo un total de 18 reacciones adversas presentes en dicho estudio, las cuales fueron clasificadas con base en el algoritmo de Karch y Lasagna, el 50% de ellas como probables y el 45% como posibles; que se atribuyen al efecto citotóxico de la ciclofosfamida y a la interacción farmacológica de medicamentos antineoplásicos prescritos al paciente pediátrico, tales como cisplatino, citarabina, carboplatino, doxorubicina, vincristina y filgastrim ya que estos medicamentos actúan a nivel de ADN al igual que la ciclofosfamida, potenciando el efecto tóxico, estas reacciones no pueden desaparecer completamente durante el tratamiento farmacológico a menos de suspender el tratamiento con la ciclofosfamida, sin embargo se puede evitar su aparición y prevenirlas llevando a cabo un control en la prescripción de medicamentos por lo que su administración debe llevarse bajo los regímenes de dosificación establecidos de igual modo no se debe administrar fenobarbital y fenitoína, ya que estos fármacos actúan como inductor e inhibidor del metabolismo de la ciclofosfamida respectivamente, aumentando e inhibiendo los metabolitos tóxicos de la ciclofosfamida y por ende las reacciones adversas y el efecto terapéutico. Los resultados obtenidos apoyan la necesidad de adoptar medidas enfocadas a mejorar el seguimiento y la prescripción de los tratamientos farmacológicos, a promover la educación sanitaria sobre medicamentos y generar una respuesta favorable para la terapéutica dirigida prioritariamente a los pacientes pediátricos.

9. Bibliografía

- 1.- Rodríguez J, Vigil J. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS, 2004; 42: 327-329
- 2.- Sigala C, Nelle H, Halabe J. El resurgimiento de la talidomida. Rev Fac Med UNAM 2001; 44: 212-214.
- 3.-Enríquez R, Gonzáles P. Hacia una política farmacéutica integral para México. México DF: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios; 2005.
- 4.- García R, Haro G. Consideraciones generales sobre la farmacovigilancia. Rev Med IMSS, 2002; 40:173-179.
- 5.- Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. México DF: Secretaría de Salud.
- 6.- Farmacovigilancia [en línea] html document [27 de septiembre 2007] URL disponible en www.cofepris.gob.mx.
- 7.- Valsecia M, Verges E, Malgor L. Pharmacovigilance in the Northeast region of Argentina. Acta Physiol Pharmacol Therap Latinoam (Arg) 1996; 249: 107-148.
- 8.- Rodríguez J, Vigil J. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el programa Internacional de monitoreo de medicamentos. Rev Med IMSS 2004; 42: 419-423.

- 9.- Becerril Q, Martínez M, Díaz A. Introducción a la farmacovigilancia. Secretaría de Salud: México DF. Sistema Nacional de Farmacovigilancia; 1995.
- 10.- Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Garrido Corro B, Domínguez Gil A, Sánchez Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos. Med Clin (Barc) 2006; 126 (3): 81-87.
- 11.- Corral Baena S, Guerrero Aznar MD, Beltrán García J, Salas Turrens J. Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) como herramienta para la detección de acontecimientos adversos causados por medicamentos. Farm Hosp (Madrid) 2004; 28 (4): 258-265.
- 12.- Lassner K. Interacciones farmacológicas. México DF: Editorial el manual moderno; 1992.
- 13.- Kalant H. Principios de farmacología medica. 6a ed. Oxford University Press México SA de CV; 2002.
14. - Khoury S, Claude J. Cáncer, los grandes especialistas responden. 5ª ed. Madrid, España: Ediciones Aguilar; 1989.
- 15.- Flores J. Farmacología humana. Barcelona, España: Masson S A; 1997.
- 16.- cáncer [en línea] html document [10 de enero 2006] URL disponible en www.todocancer.com
- 17.- McVan R. Referencias farmacéuticas. México DF: Editorial El manual moderno SA de CV; 1995

18.- Remington A. Farmacia. 19ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial panamericana; 1995.

19.-Hurtado R, Labardini J. Manual de Quimioterapia. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF: Departamento de hemato-oncología; 1998.

20.- Goodman & Guilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. Buenos Aires, Argentina: Mc Graw- Hill Interamericana. Tomo I, 1996.

21.- Budavari S. The Merck Index 12ª ed. Nueva York: 1999

22. - Clive P, Michael J. Farmacología integrada. Madrid, España: Editorial Mosby; 1999

23.- Goth D. Farmacología Clínica 12ª ed. México DF: Editorial Médica-panamericana; 1990

24.- Stanley L. Guía Profesional de medicamentos, manual de consulta para médicos, Odontólogos y farmacéuticos. 4ª ed. México DF: El Manual Moderno; 1993.

25.- Schneiweiss J, Pharm, D. Manual clínico de reacciones adversas a medicamentos. Barcelona España: Ediciones medici, S.A. Plató; 1998.

26.- Soberon J. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª edición. México DF: Secretaría de Salud; 2004.

27.- Meyers B, Frederik H. Manual de Farmacología Clínica. México DF: El Manual Moderno; 1997.

28.- Velasco A. Farmacología. 16ª ed. España: Interamericana McGraw-Hill; 1995.

29.- Girdwood R. Terapéutica médica. 15ª ed. México DF: Editorial El Manual Moderno SA de CV; 1992

30.-Stockley I. Interacciones farmacológicas, fuente bibliográfica sobre interacciones, sus mecanismos, importancia clínica y orientación terapéutica. Barcelona, España: Pharm, PhD (Nolt); University of Nottingham Medical School Pharma editores S L; 2004.

31.-Peralta F. Reacciones adversas medicamentosas, valoración clínica. Madrid España: Ediciones Díaz de Santos; 1992.

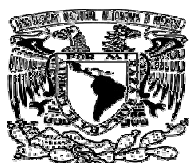
32.- Jorge ME. Huitema AD. Rodenhuis S. Populaton pharmacokinetics of cyclophosphamide and its metabolites 4- hydroxycyclophosphamide, 2-dechloroethylcyclophosphamide, and phosphoramidate mustard in a high dose combination with tiothepa and carboplatin. The drug monit 2006; 27(6): 756-765.

33.- Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. An Sist Sanit Navar [en línea] 2004 [13 de septiembre 2007]; 27 (3) URL disponible en www.oxfordjournals.com.

34.- Guyton C, Arthur H. Tratado de fisiología médica. 9ª ed. México DF: Interamericana Mc Graw- Hill; 1992.

- 35.- Ganong F. Fisiología médica. México DF: El manual moderno; 1996.
- 36.- Katzung B. Farmacología básica y clínica. 8ª ed. México DF: El manual moderno; 2002
- 37.- Serrano F, Allepus L, Martínez P. Tratamiento de la cistitis hemorrágica a propósito de un caso clínico. Actas Urol (Esp) 2005; 24: 230-233.
- 38.- Nelly M, Hutchinson R, Sposto M, perkins V. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Annals of oncology 2002; 13: 107-111.
- 39.- Cardiotoxicidad por antraciclinas [en línea] 2004 [13 de septiembre 2007]; 27 (3) URL disponible en www.farmaciaesencia.com
- 40.- The pharmacological management of cancer pain. Annals of oncology [en línea] 2003 [13 de septiembre 2007]; 4267-276 URL disponible en www.annonc.oxfordjournals.org
- 41.- Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. Farm Hosp (Esp) 2006; 30 (3): 161-170.
- 42.- Organización Mundial de la Salud. La OMS insiste en la necesidad de velar por la seguridad de los medicamentos de uso pediátrico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; septiembre 2007.

10. Anexo A



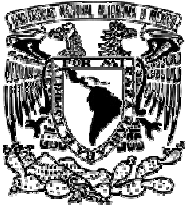
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CUESTIONARIO PARA PACIENTE



Área: Farmacovigilancia (FMV)		Cuestionario para paciente		Página 1 de 3	
Elaborado por: Elizabeth Hernández Lino		Revisado por: M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González M. en C. Vicente Jesús Hernández Abad		Autorizado por: LIF-FES-Z	
Iniciales del paciente:	Fecha de nacimiento Año Mes Día	Edad Años Meses	Sexo M F	Estatura(cm)	Peso(Kg)
INFORMACIÓN:					
¿Cuál es el motivo por el que acudió al INP?					
¿Padece alguna enfermedad en particular? Mencione cual es.					
¿Se presentan síntomas de malestar?					
¿Cuándo comenzó con los síntomas?					
¿Aparecen a ciertas horas del día?					
¿Asistió al médico al presentarse los síntomas?					
El médico le comunicó el diagnóstico de su padecimiento SI NO					
Mencione cuál es _____					
Ha probado algún producto o medicamento a parte del recetado, para aliviar los síntomas. SI NO					
Mencione cuál. _____					
REALIZO:			FECHA Y FIRMA:		



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

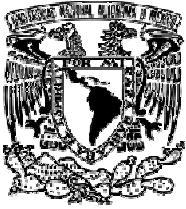
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CUESTIONARIO PARA PACIENTE



Área: Farmacovigilancia (FMV)	Cuestionario para paciente	Página 2 de 3
Elaborado por: Elizabeth Hernández Lino	Revisado por: M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González M. en C. Vicente Jesús Hernández Abad	Autorizado por: LIF-FES-Z
¿Cuál es el tratamiento prescrito? a) Medicamento _____ b) Dosis _____ c) Duración del tratamiento _____		
¿Cómo se siente después de que le administran el medicamento?		
¿Quién administra el medicamento? a) médico b) enfermera c) un familiar		
Le han indicado como conservar el medicamento SI NO		
¿El medicamento prescrito, se encuentra disponible en la farmacia del Instituto? SI NO		
Cada que se le administra algún medicamento, revisa la fecha de caducidad SI NO		
Verifica si el medicamento que le van a administrar, es el mismo prescrito por el médico. SI NO		
¿Cuántas veces se alimenta al día?		
REALIZO:	FECHA Y FIRMA:	

Farmacovigilancia de ciclofosfamida en el Instituto Nacional de Pediatría



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CUESTIONARIO PARA PACIENTE



Área: Farmacovigilancia (FMV)	Cuestionario para paciente	Página 3de 3
Elaborado por: Elizabeth Hernández Lino	Revisado por: M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González M. en C. Vicente Jesús Hernández Abad	Autorizado por: LIF-FES-Z
En caso de administrar medicamentos por vía oral, con que toma sus medicamentos. a) Leche b) Agua c) Jugo d) Otro		
Es alérgico a algún medicamento SI NO Mencione cual.		
Es alérgico a otro tipo de cosas (medio ambiente, etc.) SI NO Mencione cuál.		
¿Terminó su tratamiento? SI NO		
¿Cuál de las siguientes reacciones se han presentado durante el tratamiento médico?		
Dolor de cabeza _____ Alopecia _____ Anorexia _____ Mareos _____ Alteraciones en piel _____ *Neutropenia _____ Náusea _____ Sangrado _____ *Mielosupresión _____ Vómito _____ Comezón _____ Diarrea _____ Sueño _____ *Cistitis hemorrágica _____ Cansancio _____		
*Pruebas clínicas bitácora 07 FMV- LIF- FES-Z Otro Mencione cuál:		
¿Cómo es el trato que le dan en el Instituto?		
a) bueno b) malo c) regular e) excelente		
REALIZO:	FECHA Y FIRMA:	