



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Estudio de farmacovigilancia sistemática de los agentes
antineoplásicos administrados a los pacientes con
leucemias agudas, linfomas y tumores primarios del
sistema nervioso central, en los Servicios de Oncología
Pediátrica de diez hospitales acreditados al Seguro
Popular”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LORELAY MARIE CÁRCAMO HERNÁNDEZ

TUTOR:
DR. ROBERTO RIVERA LUNA



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Estudio de farmacovigilancia sistemática de los agentes antineoplásicos administrados a los pacientes con leucemias agudas, linfomas y tumores primarios del sistema nervioso central, en los Servicios de Oncología Pediátrica de diez hospitales acreditados al Seguro Popular.



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
TUTOR DE TESIS

REPORTE DE ESTUDIO

TITULO: Estudio de farmacovigilancia sistemática de los agentes antineoplásicos administrados a los pacientes con leucemias agudas, linfomas y tumores primarios del sistema nervioso central, en los Servicios de Oncología Pediátrica de diez hospitales acreditados al Seguro Popular.

PROTOCOLO NÚM: S/N

**PROTOCOLO
VERSIÓN Y FECHA:** Versión Final. 17 de agosto de 2010

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Roberto Rivera Luna
Subdirector de Hemato-Oncología
Instituto Nacional de Pediatría y
Coordinador Técnico y Vocal del
Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del
Cáncer en la Infancia y la Adolescencia

INVESTIGADOR ASOCIADO: Dra. Rocío Cárdenas Cardós
Jefa del Servicio de Oncología
Instituto Nacional de Pediatría

FECHA DE INICIO: 1 de noviembre de 2010

FECHA REGISTRO CNFV: 8 de diciembre de 2010

NÚMERO REGISTRO: CNFV/FI/016/10

PERÍODO DE REPORTE: 1 de noviembre 2010 – 31 de octubre de 2011

FECHA DE REPORTE: 30 de enero de 2012

ELABORACIÓN DEL REPORTE: Dra. Laura Suchil Fecha

APROBACIÓN DEL REPORTE: Dr. Roberto Rivera Luna Fecha

CONTENIDO

1. RESUMEN DEL ESTUDIO..... 4

2. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES..... 8

3. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA..... 11

4. INTRODUCCIÓN..... 12

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO..... 17

6. PLAN DE INVESTIGACIÓN..... 18

7. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO..... 19

8. POBLACIÓN ANALIZADA..... 20

9. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES..... 21

10. MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS ADMINISTRADOS..... 23

11. REACCIONES GRAVES ASOCIADAS A MEDICAMENTOS..... 24

12. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS NIÑOS QUE
PRESENTARON RAM GRAVES..... 25

13. RAM GRAVES POR TIPO..... 26

14. RAM HEMATOLÓGICAS..... 27

15. RAM GASTROINTESTINALES..... 28

16. RAM INFECCIONES..... 29

17. OTRAS RAM GRAVES..... 30

18. MEDICAMENTOS ASOCIADOS A LAS RAM GRAVES..... 32

19. REACCIONES LETALES ASOCIADAS A MEDICAMENTOS..... 33

20. CONCLUSIONES..... 35

21. RAM GRAVES REPORTADAS..... 36

22. BIBLIOGRAFÍA..... 67

1. RESUMEN DEL ESTUDIO

- Título del estudio:** Estudio de farmacovigilancia sistemática de los agentes antineoplásicos administrados a los pacientes con leucemias agudas, linfomas y tumores primarios del sistema nervioso central, de los servicios de oncología pediátrica en 10 hospitales acreditados al seguro popular.
- Número de centros:** Diez centros en nueve ciudades de la República Mexicana.
- Duración del estudio:** 12 meses.
- Población de estudio:** Población pediátrica con linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), leucemias agudas (linfoblástica y mieloblástica) y tumores primarios del sistema nervioso central (meduloblastoma, y astrocitoma) atendida en los servicios de oncología de 10 hospitales acreditados para la atención del niño con cáncer del “Seguro Popular”.
- Objetivos del estudio:**
- Objetivo primario**
Obtener información sobre las reacciones adversas graves a medicamentos oncológicos en niños con leucemias agudas, linfomas y tumores primarios del sistema nervioso.
- Objetivos secundarios**
- Aplicar el método de farmacovigilancia activa en los servicios de oncología pediátrica de 10 hospitales acreditados por el “Seguro Popular”.
 - Generar una base de datos para el análisis de la información que se recolecte durante el desarrollo del estudio.
 - Evaluar la asociación temporal entre los medicamentos administrados en los tratamientos para patologías específicas y todas las sospechas de reacciones adversas graves que se presenten con el uso de éstos.
 - Notificar a Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios la ocurrencia de las reacciones asociadas a medicamentos.
- Diseño del estudio:** Estudio observacional de farmacovigilancia hospitalaria, multicéntrico, abierto no controlado, de no intervención, de un año de duración.

**Número de sujetos:
criterios de
inclusión/exclusión**

Se incluyeron todos los niños que cumplieron con los siguientes criterios:

Inclusión

- Pacientes que ingresaron al Servicio de Oncología Pediátrica.
- Entre los 0 y 18 años de edad.
- Con tratamiento de quimioterapia y diagnóstico confirmado de: leucemias agudas (leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica); linfoma (linfoma de Hodgkin y LNH) y tumores primarios del sistema nervioso central (meduloblastoma y astrocitoma).
- Pacientes con “Declaratoria de caso del Seguro Popular”.

Exclusión

- Pacientes con tumores con diagnóstico diferentes a lo enunciado.
- Pacientes que no tuvieran diagnóstico de cáncer.
- Pacientes no registrados en el “Seguro Popular” a través del formato de “Declaratoria de caso del Seguro Popular”.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.

Conducción del estudio:

El estudio tuvo una duración de 12 meses y comprendió la colección de las reacciones graves asociadas a medicamentos de todos los niños incluidos. Se seleccionaron los pacientes que utilizaron los esquemas de tratamiento aprobados por el Consejo de Salubridad General, para el monitoreo de las reacciones graves.

**Colección y manejo de
datos:**

Se envió mensualmente la información de los pacientes al monitor secundario, quien fue responsable de revisar y capturar la información en la base de datos del estudio. Se verificaron los reportes de sospecha de reacción adversa grave a medicamentos y se notificaron al Centro Nacional de Farmacovigilancia, tal como lo establece la Norma Oficial Mexicana.

Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva de las características clínicas y demográficas de los pacientes y de las reacciones adversas graves detectadas durante el estudio. Se determinó la causalidad de cada una de las reacciones adversas reportadas.

Resultados:

Durante los 12 meses de estudio se recibieron 9,811 reportes de 1,468 niños con leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloblástica, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, meduloblastoma y astrocitoma de los 10 hospitales seleccionados. La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino (58%) y tenían edad promedio de 7.6 ± 4.3 años (0-18 años). El diagnóstico clínico más frecuente fue de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo (68.1%). Se reportaron 18,836 administraciones de 24 diferentes agentes antineoplásicos. Ocurrieron 469 RAM graves asociadas a 12 medicamentos en 133 (9.0%) niños de ocho hospitales. Las reacciones se presentaron en un porcentaje semejantes en hombre y mujeres (51.8% vs. 48.1%) y la edad promedio de los niños fue de 7.8 ± 4.9 años (0-18 años). Las reacciones adversas fueron esperadas y están descritas en el perfil de seguridad de los medicamentos asociados con ellas. La toxicidad hematológica fue la más observada; las reacciones más frecuentes fueron neutropenia (31%) y leucopenia (28%); el 75.4% se calificaron como grado 4 y 93.7 % como posiblemente relacionadas con el medicamento. Las alteraciones gastrointestinales siguieron en frecuencia (11.3%), entre ellas 12 casos de pancreatitis posteriores a la administración de L-asparaginasa. Más de la mitad (58.1%) de las reacciones se relacionaron con tres medicamentos: citarabina (29.2%), metotrexato (18.1%) y L-asparaginasa (10.8%). Fallecieron 7 (5.2%) pacientes debido a mielosupresión asociada con daunorubicina (n=1), colitis neutropénica relacionado con citarabina (n=1), choque séptico asociado con vincristina (n=1) y con ciclofosfamida (n=1), y pancreatitis por la administración de L-asparaginasa (n=3).

Conclusiones

El estudio ha permitido obtener información sobre las reacciones graves de medicamentos oncológicos en población pediátrica. En la base de datos generada se encuentran registrados 18,836 administraciones de medicamentos oncológicos en 1,468 niños atendido en 10 hospitales pediátricos del país.

Durante los 12 meses de vigilancia se presentaron 469 reacciones graves en 133 (9.0%) pacientes con los cánceres seleccionados, atendidos en ocho hospitales. Las alteraciones más frecuentes fueron las hematológicas, (349, 74.4%), seguidas de las alteraciones gastrointestinales (54, 11.3%) y las infecciones (24, 5.1%). Las RAM graves reportadas se asociaron a 12 medicamentos, 60% estuvieron relacionadas con tres agentes: citarabina, metotrexato y L-asparaginasa; estos medicamentos fueron los más utilizados durante el desarrollo del estudio.

Conclusiones

El 100% de las reacciones adversas graves que ocurrieron fueron esperadas y están descritas en la Información para la Prescripción (IPP) de los productos. Siete (5.2%) de los niños que presentaron una RAM grave fallecieron a consecuencia de ella: uno por mielosupresión, uno por colitis neutropénica, dos debido a choque séptico y tres a causa de pancreatitis.

El estudio sin duda contribuyó a la farmacovigilancia de los medicamentos oncológicos en población pediátrica; las 469 reacciones graves fueron reportadas al CNFV y formarán parte de la base de datos nacional.

2. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

Abreviaturas

BPC	Buena Práctica Clínica
CEC	Centro Estatal de Cáncer
CIM	Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
CRIT	Centro de Rehabilitación Infantil Teletón
CRO	Organización de investigación por contrato (<i>por sus siglas en inglés</i>)
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FV	Farmacovigilancia
HAD	Hormona Antidiurética
INP	Instituto Nacional de Pediatría
IMIEM	Instituto Materno-Infantil del Estado de México
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IPP	Información para la Prescripción de los Productos
LLA-AR	Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo
LLA-MAR	Leucemia Linfoblástica Aguda de Muy Alto Riesgo
LLA-RH	Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual
LMA	Leucemia Mieloblástica Aguda
LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma No Hodgkin
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM	Reacciones Adversas de Medicamentos
SNC	Sistema Nervioso Central
TDB	Tubo Digestivo Bajo

Definiciones

Farmacovigilancia

Ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes (OMS 2002).

Formato Oficial para la Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.

Medicamento

A toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos preventivos o rehabilitatorios.

Notificación

Informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.

Reacción adversa

Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

Reacción adversa grave (seria)	<p>Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:</p> <ul style="list-style-type: none">- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.- Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.
Reporte de sospecha de reacción adversa	<p>Formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.</p>
Sospecha de reacción adversa	<p>Cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.</p>
Valoración de causalidad	<p>Metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas.</p>

3. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA

Participaron en el estudio 10 centros en nueve ciudades del país (Tabla 1). Se seleccionó un investigador en cada hospital para confirmar la información de todos los pacientes y evaluar las RAM y un monitor para coleccionar la información. El estudio contó con la participación de un investigador principal y uno asociado responsables de supervisar el desarrollo del estudio y coordinar las actividades de los investigadores. (Tabla 1)

Tabla 1. Investigadores y centros participantes en el estudio.

Investigador	Centro
Investigadores Principal y Asociado	
Dr. Roberto Rivera Luna	Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F.
Dra. Rocío Cárdenas Cardos	Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F.
Investigadores Institucionales	
Dra. Martha Zapata Tarrés (10)	Hospital Infantil de México "Federico Gómez". México, D.F.
Dra. Lourdes Vega Vega (20)	Centro Estatal de Cancerología de Xalapa.
Dra. Mayra López Ruiz	Xalapa, Ver.
Dr. Martín Pérez García (30)	Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F.
Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza (40)	Hospital Infantil del Estado de Sonora.
	Hermosillo, Son.
Dr. Carlos Martínez Pérez (50)	Hospital Universitario de Colima. Colima, Col.
Dra. Andrea Ellis Irigoyen (60)	Hospital del Niño Tabasqueño-CRIT.
	Villahermosa, Tab.
Dr. Fernando Sánchez Zubieta (70)	Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Guadalajara, Jal.
Dr. Isidoro Tejocote Romero (80)	Instituto Materno-Infantil del Estado de México.
	Toluca, Mex.
Dr. Primo Cruz Borja (90)	Hospital Infantil "Eva Sámano". Morelia, Mich.
Dr. Juan Carlos Duarte Valencia (95)	Hospital Infantil. Tijuana, B.C.
Investigador Secundario	
Dra. Laura Suchil Bernal	Grupo de Asesores para el Desarrollo de Investigación Clínica.

Participaron además un investigador y un monitor secundarios pertenecientes a una Organización de Investigación por Contrato (CRO) responsables de recibir, capturar y generar los reportes de las RAM graves reportadas (Tabla 1).

4. INTRODUCCIÓN

Algunos conceptos epidemiológicos del cáncer infantil

De acuerdo con el último censo del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), la República Mexicana tiene 110 millones de habitantes, 57% de ellos menores de 18 años de edad. La incidencia de tumores malignos en menores de 15 años de edad es de 122 por millón por año; en 2001 se presentaron 7,686 casos nuevos en menores de 18 años de edad y el número acumulado teórico ha aumentado cada año.

La prevalencia de este grupo de enfermedades de la infancia es el 5% de todos los padecimientos malignos, probablemente con mayor tasa en comparación con la de los países industrializados. No obstante, y a pesar de la baja prevalencia del cáncer infantil en la población general, hay que considerar que más de la mitad de los mexicanos es menor de 18 años de edad y por tanto tiene la posibilidad de desarrollar un tumor maligno, de tal manera que el cáncer infantil debe ser considerado un problema de salud en nuestro país. En cuanto a la mortalidad, el cáncer infantil es la segunda causa de muerte, únicamente antecedida por los accidentes, en el grupo de edad de 4 a 15 años. Datos recientes del “Seguro Popular” muestran que las leucemias constituyen el 50% de todos los cánceres en la población atendida, de 0 a 18 años de edad.

Farmacovigilancia

El uso racional de la terapia con medicamentos requiere del entendimiento de los beneficios y riesgos de las drogas. Los prescriptores deben de tener información no sólo de los beneficios esperados de un determinado medicamento, sino de la naturaleza, frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Además, la terapia apropiada para

cualquier individuo requiere conocimiento de los factores que podrían mejorar los posibles beneficios terapéuticos, o por el contrario, incrementar el riesgo de una reacción adversa por el uso de cualquier medicamento. Mientras que los beneficios esperados usualmente son bien conocidos, en general sus riesgos no están tan bien definidos.¹

En 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la farmacovigilancia (FV) como “la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la calidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes, acerca de los efectos adversos a los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar nueva información relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes”.¹⁻³ La información que se requiere para la evaluación de los riesgos y beneficios de las drogas es en primer término un reto científico y tiene restricciones éticas, logísticas, legales, financieras y comerciales importantes.^{4,5}

La OMS también emitió la primera definición de reacción adversa en 1969, misma que modificó en 1972 y que se mantiene hasta la fecha: “reacción adversa a los medicamentos es cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a la dosis empleada en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de la función”.³

El objetivo final de la farmacovigilancia es promover el uso racional y seguro de los medicamentos. Durante los años 1960s, después del desastre de la talidomida, se establecieron los Centros Nacionales de Farmacovigilancia (CNFV) en un buen número de países de todo el mundo. Actualmente continúan creándose nuevos centros, principalmente en los países en desarrollo. El Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos (CIM) de la OMS en Uppsala Suecia, recibe los reportes de las reacciones adversas de medicamentos (RAM) de más de 90 países y en su base de datos hay más de tres millones de reportes.

Originalmente el reporte espontáneo, un sistema ampliamente difundido para notificar las sospechas de RAM, fue el único sistema de alerta para posibles futuros desastres inducidos por drogas. Desde entonces el reporte espontáneo ha probado ser la principal fuente de información para la FV y la regulación de medicamentos, junto con cualquier hallazgo publicado en la literatura.⁵⁻⁷ Los CNFV se establecieron en su mayoría en conexión con las agencias regulatorias, responsables de garantizar las autorizaciones para la venta de productos medicinales. La experiencia de muchos países hizo patente que el reporte espontáneo es una fuente de información indispensable, que juega un papel importante en la regulación post-comercialización de los medicamentos, aún cuando lleve a la difícil y extrema decisión de retirar un compuesto del mercado.

Mundialmente la tasa de reporte ha incrementado establemente a través de los años. Ahora hay varios países donde el número de reportes por año exceden 200 o 300 por 10 millones de habitantes.⁵ Existen muchas variedades en el reporte espontáneo; los reportes pueden intensificarse, concentrarse en un grupo seleccionado de medicamentos o efectos adversos, y ser regionales, nacionales o internacionales. Todas estas variedades enriquecen la FV, dado que están ligadas a bases de datos nacionales. Sin duda el reporte espontáneo deberá mejorarse y refinarse, y la colaboración de médicos y farmacéuticos incrementará cuantitativa y cualitativamente la notificación de las RAM en el futuro. La farmacovigilancia se ha convertido en una disciplina científica por derecho propio, y las buenas prácticas deben continuar desarrollándose para asegurar que los datos colectados sean utilizados adecuadamente y con el propósito correcto.

Desde mediados de los noventa la FV ha tomado un impulso interesante en América Latina. En 2006 un total de 17 países participaban en el programa del Centro de Monitoreo de Uppsala, mientras que Canadá y Estados Unidos se vincularon a la iniciativa desde su inicio en 1968, la mayoría de los países Latinoamericanos lo han hecho en las dos últimas décadas.⁸ La evolución de los programas varía según los países, Cuba sin duda cuenta con los mayores avances y el mayor número de notificaciones (16,500/año) y es el único que forma parte de los 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de

habitantes.⁹ Brasil es otro país destacado, pues cuenta con nueve centros regionales y más de 29,000 reportes, de los cuales 27% son reacciones graves.⁸ No obstante los avances, los programas de FV de América Latina y el Caribe tendrán que ser más propositivos que reactivos frente a las alertas y/o retiro de medicamentos del mercado; deberán generar mecanismos de cooperación para el desarrollo de capacidades y ampliar las posibilidades de funcionamiento como una red Latinoamericana.^{8, 10}

En México el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas de Medicamentos inició en 1989, con la notificación de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud, dependiente de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud.^{11, 12} A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); el Centro coordina e integra las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la industria químico-farmacéutica. El Centro informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y al Centro Internacional de Monitoreo en Uppsala.^{13, 14}

En enero de 2005 entró en vigor la Norma Oficial Mexicana (NOM) publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2004, sobre la instalación y operación de la Farmacovigilancia en el país (NOM 220-SSA1-2002). La Norma establece la notificación obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.¹⁵ La reacción adversa de medicamentos (RAM) es definida por la NOM como “cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”. De acuerdo con la NOM la notificación de las sospechas de RAM debe incluir a las reacciones esperadas y a las inesperadas, ya sea durante el proceso de

atención médica, los estudios de investigación clínica, los estudios de farmacovigilancia intensiva, o durante las campañas de vacunación.¹⁵

El número de reacciones adversas de medicamentos (RAM) reportadas en el país es bajo: entre 1990 y 1997 fue menor de 100; en 1999 de aproximadamente 500 y en 2000 de tan solo 800; para 2002 aumentó a 2,200 y en 2004 a 5,200 reportes. De acuerdo con datos del CIM al que México se incorporó en 1997, en 2006 había acumulado 2,258 reportes de todas las edades, muy por debajo de Estados Unidos, país líder en la notificación de RAM que, para el mismo año, había efectuado más de un millón de reportes.¹³ Los objetivos del programa de FV en nuestro país no se han cumplido completamente debido a la poca difusión de la NOM, al desconocimiento de la forma de notificación y a la falta de información y motivación de los médicos y otros profesionales de la salud.¹⁴ La meta en 2010 es alcanzar un número de reportes de RAM semejantes a los estándares internacionales.¹³

En los niños Las reacciones adversas de medicamentos (RAM) pueden producir morbilidad y mortalidad significativa¹⁶⁻²⁴ y resultar no sólo en internamientos o prolongación de la hospitalización, sino también en discapacidad permanente y en muerte. Entre 1997 y 2000 la *Food and Drug Administration* (FDA) recibió 500,000 reportes de RAM que produjeron un promedio de 243 muertes por año, en niños de recién nacidos a 2 años de edad.⁶ De los 2,258 reportes de RAM realizados por México al Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos (CIM) hasta 2006, sólo 238 (9%) fueron en niños menores de 16 años, 113 de las cuales se presentaron en el grupo de 2 meses a 4 años de edad.²⁴

Los ensayos clínicos que incluyen neonatos, infantes, niños y adolescentes son limitados por lo que la seguridad y tolerabilidad de muchos agentes farmacológicos no están bien determinadas en población pediátrica. Frecuentemente las acciones farmacológicas de los medicamentos en estos grupos de edad no son similares a las identificadas en los adultos, de aquí que la información obtenida de la investigación con población adulta no

pueda ser aplicada directamente a los niños.²⁵ Si existen pocos estudios que evalúen las reacciones adversas de medicamentos en niños, hay todavía menor información en población pediátrica con cáncer. Considerando el impacto de las RAM en las tasas de morbilidad y mortalidad y la vulnerabilidad potencial de los niños para experimentar RAM, especialmente los hospitalizados, los estudios para evaluar la incidencia y naturaleza de las reacciones adversas en población pediátrica son indispensables.²⁶

El reconocimiento de que los sistemas de farmacovigilancia pasiva tienen limitaciones para observar los posibles riesgos que implican el uso de los medicamentos una vez que se encuentran en el periodo de comercialización, la falta de evidencias del uso de los medicamentos antineoplásicos en población pediátrica, la amplia gama de medicamentos fabricados por diferentes laboratorios farmacéuticos que se manejan en el tratamientos de los niños con cáncer, la preocupación de los encargados de adquirir los medicamentos, así como la responsabilidad por ofrecer medicinas más seguras a los pacientes, han demostrado la necesidad de realizar estudios de farmacovigilancia activa que permitan conocer el número y tipo de reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos que son administrados a los pacientes.

Para obtener información sobre las reacciones adversas graves que ocurren en población pediátrica con cáncer se realizó un estudio observacional, multicéntrico, abierto, no controlado, de no intervención, de un año de duración.

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo Primario

- Obtener información sobre las reacciones adversas graves de medicamentos en niños con leucemias agudas, linfomas y tumores primarios del sistema nervioso central atendidos en 10 hospitales acreditados por el “Seguro Popular”.

Objetivos Secundarios

- Aplicar el método de farmacovigilancia activa en los servicios de oncología pediátrica de 10 hospitales acreditados por el “Seguro Popular”.
- Generar una base de datos para el análisis de la información que se recolecte durante el desarrollo del estudio.
- Evaluar la asociación temporal entre los medicamentos administrados en los tratamientos para patologías específicas y todas las sospechas de reacciones adversas graves que se presenten con el uso de éstos.
- Notificar la ocurrencia de las RAM a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

6. PLAN DE INVESTIGACIÓN

El estudio se desarrolló durante 12 meses. La colección de las RAM graves inició el 1 de noviembre de 2010 y concluyó el 31 de octubre de 2011. En cada centro, los monitores de sitio colectaron y registraron sistemáticamente en la forma de reporte de caso diseñada con este propósito, la información de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y buscaron información sobre la ocurrencia de reacciones adversas graves. Las RAM graves fueron evaluadas por los investigadores del centro, quienes registraron la gravedad y la relación con los medicamentos administrados. Todas las RAM graves se registraron en la forma oficial de Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, tal como establece el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Los registros de los pacientes con la información de las administraciones de los medicamentos oncológicos, se enviaron mensualmente de los centros al monitor secundario quien revisó la información para la captura en la base de datos del estudio. Las notificaciones de RAM grave o letal fueron revisadas por el investigador secundario, quien también evaluó la causalidad de los reportes, conforme a los criterios propuestos en la Norma Oficial Mexicana.^{15, 27} Todas las RAM graves se notificaron al Centro Nacional

de Fármaco-vigilancia tal como lo establece la NOM-220-SSA1-20002. Para el reporte de las RAM graves se utilizó el número asignado por el CNFV al estudio, con excepción de las ocurridas en los Hospitales Infantil de México e Infantil “Eva Sámano” de Morelia, donde las reportaron los centros de farmacovigilancia de la institución y por tanto, utilizaron los números de notificación de cada hospital.

Se realizó análisis descriptivo de las variables demográficas y de antecedentes clínicos, así como de las reacciones adversas graves detectadas en los pacientes incluidos. Se determinó la causalidad de cada una de las reacciones adversas graves de acuerdo con el método modificado de Naranjo.²⁷

El estudio se llevó a cabo de conformidad con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y con las normas y regulaciones del país.

7. SELECCIÓN DE LA POBLACION DE ESTUDIO

Se eligieron pacientes consecutivos que ingresaron a los Servicios de Oncología Pediátrica de los 10 hospitales seleccionados, de acuerdo con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Pacientes que ingresaron al Servicio de Oncología Pediátrica.
2. Entre los 0 y 18 años de edad.
3. Con tratamiento de quimioterapia y diagnóstico confirmado de: leucemia aguda (leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica); linfoma (linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) y tumores primarios del SNC (meduloblastoma y astrocitoma).
4. Pacientes con “Declaratoria de caso del Seguro Popular”.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con tumores con diagnóstico diferente a lo enunciado.
2. Pacientes sin diagnóstico de cáncer.
3. Pacientes no registrados en el “Seguro Popular” a través del formato de “Declaratoria de caso del Seguro Popular”.
4. Pacientes mayores de 18 años de edad.

8. POBLACIÓN ANALIZADA

Durante los 12 meses de estudio se recibieron 9,811 reportes de administraciones de medicamentos en 1,468 niños con leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloblástica, linfomas Hodgkin, linformas no Hodgkin, meduloblastoma y astrocitoma en los 10 centros. En los reportes se registraron 32,345 administraciones de diversos medicamentos utilizados en los niños con los cánceres seleccionados, dentro de las que se encontraron 18,836 administraciones de los agentes antineoplásicos prescritos, de acuerdo con los esquemas de tratamiento aprobados por el Consejo de Salubridad General. (Tabla 2)

Tabla 2. Número de reportes, pacientes y administraciones por centro.

Hospital	Número reportes	Número pacientes	Número administraciones medicamentos oncológicos
10/Infantil de México	320	193	644
20/CEC de Xalapa	713	91	739
30/Instituto Nacional de Pediatría	2,636	452	4,978
40/Infantil de Sonora	211	40	676
50/Universitario de Colima	182	32	935
60/Niño Tabasqueño-CRIT	455	177	1,249
70/Civil de Guadalajara	257	81	803
80/Instituto Materno-Infantil del Edo de Mex	349	189	1,332
90/Infantil de Morelia	3,721	173	6,500
95/Infantil de Tijuana	967	40	980
TOTAL	9,811	1,468	18,836

El 74.6% de los reportes fueron enviados por tres hospitales: Infantil “Eva Sámano” de Morelia, Instituto Nacional de Pediatría y Hospital Infantil de Tijuana.

9. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

La edad promedio de los participantes fue de 7.6 ± 4.3 años (0-18 años) con un leve predominio de pacientes de sexo masculino (58.6 %). El diagnóstico clínico más frecuente fue de leucemia linfoblástica aguda (84.1%) en sus tres subvariedades: riesgo habitual, alto riesgo y muy alto riesgo. Sólo se reportó un antecedente de alergia en 72 casos (4.9%) (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de la población (N=1,468).

	Número de pacientes	%
Sexo		
Masculino	861	58.6
Femenino	607	41.4
Edad		
< 1 año	11	0.7
1 - 3 años	285	19.4
4 – 12 años	896	61.0
13 – 15 años	205	14.0
16 – 18 años	71	4.8
Diagnóstico		
Leucemia linfoblástica aguda (riesgo habitual)	224	15.3
Leucemia linfoblástica aguda (alto riesgo)	1,000	68.1
Leucemia linfoblástica aguda (muy alto <1 año)	12	0.8
Leucemia mieloblástica aguda	72	4.9
Linfoma no Hodgkin	62	4.2
Linfoma de Hodgkin	48	3.3
Meduloblastoma	28	1.9
Astrocitoma	22	1.5
Historia de alergia		
Si	72	4.9
No	1,396	95.1

10. MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS ADMINISTRADOS

Los medicamentos utilizados fueron los aprobados por el Consejo de Salubridad General para el tratamiento de los niños con los padecimientos elegidos, e incluyeron a 24 agentes diferentes. Los más utilizados fueron el metotrexato, la citarabina, la vincristina y la L-asparaginasa, que en conjunto constituyeron el 71.4% del total de las administraciones (Tabla 4).

Tabla 4. Medicamentos antineoplásicos por número de administraciones y porcentaje.

	Medicamentos antineoplásico	Número de administraciones	%
1.	Metotrexato	4,797	25.4
2.	Citarabina	4,021	21.3
3.	Vincristina	2,683	14.2
4.	L - Asparaginasa	1,991	10.5
5.	Etoposido	1,649	8.7
6.	Ciclofosfamida	1,099	5.8
7.	6 - Mercaptopurina	674	3.5
8.	Doxorubicina	651	3.4
9.	Daunorubicina	501	2.6
10.	Bleomicina	140	0.7
11.	Vinblastina	130	0.7
12.	Ifosfamida	127	0.6
13.	Dacarbazina	120	0.6
14.	Carboplatino	115	0.6
15.	Temozolamida	47	<0.5
16.	Mitoxantrona	36	<0.5
17.	Nimotuzumab	15	<0.5
18.	Clofarabina	12	<0.5
19.	Rituximab	8	<0.5
20.	Idarubicina	8	<0.5
21.	Cisplatino	6	<0.5
22.	Imatinib	3	<0.5
23.	Actinomicina D	2	<0.5
24.	Fludarabina	1	<0.5
	TOTAL	18,836	100

11. REACCIONES GRAVES ASOCIADAS A MEDICAMENTOS

Se presentaron 469 RAM graves en 133 niños (9.0%) atendidos en ocho de los 10 hospitales participantes (Tabla 5). Dos centros, el Instituto Materno-Infantil del Estado de México y el Hospital Infantil de Tijuana no reportaron la ocurrencia de RAM graves.

Tabla 5. RAM graves reportadas por centro y por número de pacientes.

Hospital	Número RAM graves	Número de pacientes
10/Infantil de México	248	65
20/CEC de Xalapa	47	13
30/Instituto Nacional de Pediatría	27	16
40/Infantil de Sonora	6	3
50/Universitario de Colima	75	15
60/Niño Tabasqueño-CRIT	13	3
70/Civil de Guadalajara	26	11
80/Instituto Materno-Infantil del Edo de Mex	---	---
90/Infantil de Morelia	27	7
95/Infantil de Tijuana	---	---
TOTAL	469	133

12. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS NIÑOS QUE PRESENTARON RAM GRAVES

Las 469 reacciones ocurrieron en porcentaje semejantes en los grupos de hombres y mujeres (51.8% vs. 48.1%) y lo mismo se observó con el promedio de edad que fue de 7.2 ± 4.8 años en el sexo masculino y 8.7 ± 5 años en el femenino. El 66.9% de los pacientes que presentaron una RAM grave tenía diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, en 10.5% la enfermedad fue leucemia mieloblástica aguda y en 8.3% linfoma no Hodgkin (Tabla 6).

Tabla 6. Diagnóstico de pacientes con RAM graves

Diagnóstico	Número de pacientes	%
Leucemia linfoblástica aguda (alto riesgo)	89	66.9
Leucemia mieloblástica aguda	14	10.5
Linfoma no Hodgkin	11	8.3
Leucemia linfoblástica aguda (riesgo habitual)	7	5.3
Linfoma de Hodgkin	4	3.0
Astrocitoma	4	3.0
Meduloblastoma	2	1.5
Leucemia linfoblástica aguda (muy alto riesgo)	2	1.5
TOTAL	133	100

13. RAM GRAVES POR TIPO

Las RAM graves que se presentaron fueron esperadas y están descritas en el perfil de seguridad de los medicamentos que se asociaron con ellas. Ocurrieron 349 (74.4%) reacciones hematológicas y 120 (25.6%) afectaron otros aparatos y sistemas (Tabla 7). Las RAM no hematológicas más frecuentes fueron las gastrointestinales (11.3%), seguidas por las infecciones (5.1%). El 54% de ellas se calificaron como grado 3 y 88% se consideraron posiblemente asociadas con el medicamento oncológico.

Tabla 7. RAM graves por aparatos y sistemas.

Alteraciones	Número de RAM	%
Hematológicas	349	74.4
Gastrointestinales	53	11.3
Hepatobiliares	4	0.8
Músculo-esqueléticas	1	0.2
Piel	4	0.8
Renales y urinarias	2	0.4
Respiratorias	1	0.2
Sistema inmune	1	0.2
Sistema nervioso	7	1.5
Infecciones	24	5.1
Otras	23	4.9
TOTAL	469	100

14. RAM HEMATOLÓGICAS

La toxicidad hematológica fue la más frecuente, se presentaron 349 (74.5%) reacciones graves. Entre las afecciones más reportadas estuvieron la neutropenia (31%), la leucopenia (28%) y la trombocitopenia (23.4%). El 75.4% de las RAM fueron calificadas como grado 4 y en el 93.7% de los casos los médicos tratantes las consideraron posiblemente relacionadas con el agente antineoplásico administrado (Tabla 8).

Tabla 8. RAM hematológicas graves. (n=349)

Alteraciones	n (%)	Sexo		Edad X (años)	Grado		Causalidad	
		Masc	Fem		3	4	Posible	Probable
HEMATOLÓGICAS								
Anemia	23 (6.5)	18	5	8.2	15	8	23	0
Leucopenia	98 (28.0)	62	36	9.0	20	78	93	5
Linfopenia	28 (8.0)	18	10	9.8	7	21	27	1
Mielosupresión	6 (1.7)	3	3	7.3	1	5	6	0
Neutropenia	110 (31.0)	66	44	9.0	18	92	100	10
Neutropenia febril	2 (0.5)	2	0	3.0	0	2	2	0
Trombocitopenia	82 (23.4)	51	31	8.8	25	57	76	6
	349 (100%)	220 (63%)	129 (37%)		86 (24.7%)	263 (75.4%)	327 (93.7%)	22 (6.3%)

15. RAM GASTROINTESTINALES

Se presentaron 53 (11.3%) alteraciones gastrointestinales clasificadas en seis categorías; el 64.1% se calificaron como grado 3 y el 86.7% se consideraron posiblemente asociadas con uno de los medicamentos oncológicos administrados. La colitis neutropénica (41.5%) y la mucositis (26.4%) fueron las condiciones más frecuentemente reportadas, y en conjunto constituyeron el 67.9% de las reacciones graves del sistema gastrointestinal. Se presentaron 12 casos (22.6%) de pancreatitis que se asociaron con la administración de L-asparaginasa (Tabla 9).

Tabla 9. RAM gastrointestinales graves. (n=53)

Alteraciones	n (%)	Sexo		Edad X (años)	Grado		Causalidad	
		Masc	Fem		3	4	Posible	Probable
GASTRO- INTESTINALES								
Colitis neutropénica	22 (41.5)	12	10	4.7	14	8	20	2
Mucositis	14(26.4)	6	8	7.6	14	0	14	0
Náusea	2 (3.7)	0	2	13.0	2	0	1	1
Pancreatitis	12 (22.6)	3	9	10.4	1	11	8	4
Sangrado TDB	1 (1.8)	1		7.5	1	0	1	0
Vómito	2 (3.7)	1	1	12.0	2	0	2	0
	53 (100%)	23 (43.3%)	30 (56.7%)		34 (64.1%)	19 (35.8%)	46 (86.7%)	7 (13.3%)

TDB: Tubo Digestivo Bajo.

16. RAM INFECCIONES

Este grupo de alteraciones se presentó en tercer lugar con 24 RAM graves (5.1%). Incluyeron 20 trastornos sistémicos entre las que se encontraron 15 (63%) casos de choque séptico y 5 (20.8%) de septicemia (Tabla 10).

Tabla 10. Infecciones. (n=24)

ALTERACIONES	n (%)	Sexo		Edad	Grado		Causalidad	
		Masc	Fem	X (años)	3	4	Posible	Probable
INFECCIONES								
Candidiasis oral	1 (4.2)	0	1	14.0	1	0	1	0
Choque séptico	15 (63.0)	10	5	9.0	4	11	15	0
Neumonía	3 (12.5)	2	1	7.3	2	1	1	2
Sepsis	5 (20.8)	2	3	9.8	3	2	5	0
	24 (100%)	14 (58%)	10 (42%)		10 (21%)	14 (58.3%)	22 (91.6%)	2 (8.3%)

17. OTRAS RAM GRAVES

Se registraron 20 (4.3%) reacciones en otros aparatos y sistemas (Tabla 11). El 52.3% fueron grado 3 y el 100% se consideraron posiblemente relacionadas con el agente antineoplásico utilizado.

Tabla 11. RAM graves por aparatos y sistemas (n=20)

Alteraciones	n (%)	Sexo		Edad X (años)	Grado		Causalidad	
		Masc	Fem		3	4	Posible	Probable
HEPATOBIILIARES								
Hiperbilirrubinemia	2 (50)	1	1	14.5	0	2	2	0
Transaminasemia	2 (50)	1	1	16.5	1	1	2	0
	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)		1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	---
MÚSCULO-ESQUELÉTICAS								
Debilidad muscular	1 (100)	0	1	17.0	1	0	1	0
	1 (100%)	---	1 (100%)		1 (100%)	---	1 (100%)	---
PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO								
Celulitis(dedo, pierna)	2 (50)	1	1	7.0	1	1	2	
Dermatitis exfoliativa	1 (25)	1	0	10.0	0	1	1	0
Dermatosis	1 (25)	1	0	7.0	1	0	1	0
	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)		2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	---

Tabla 11. RAM graves por aparatos y sistemas (n=20). *Cont...*

Alteraciones	n (%)	Sexo		Edad X (años)	Grado		Causalidad	
		Masc	Fem		3	4	Posible	Probable
RESPIRATORIAS								
Dificultad respiratoria	1 (100)	1	0	6	1	0	1	0
	1 (100%)	1 (100%)	---		1 (100%)	---	1 (100%)	---
RENALES Y URINARIAS								
Daño renal agudo	1 (50)	1	0	12	1	0	1	0
Secreción HAD	1 (50)	1	0	2	1	0	1	0
	2 (100%)	2 (100%)	---		2 (100%)	---	2 (100%)	---
SISTEMA INMUNE								
Reacción alérgica	1 (100)	0	1	12	1	0	1	0
	1 (100%)	---	1 (100%)		1 (100%)	---	1 (100%)	---
SISTEMA NERVIOSO								
Deterioro sensorial	1 (14.2)	0	1	17.0	1	0	1	0
Dolor neuropático	1 (14.2)	0	1	17.0	1	0	1	0
Mareo	1 (14.2)	0	1	13.0	1	0	1	0
Neuropatía	1 (14.2)	1	0	2.0	0	1	1	0
Toxicidad neurológica	2 (28.5)	1	1	4.5	1	1	2	0
Trast. neurocortical	1 (14.2)	1	0	12.0	0	1	1	0
	7 (100%)	3 (42.8%)	4 (57.2%)		4 (57.2%)	3 (42.8%)	7 (100%)	---

HAD: Hormona Antidiurética.

Dentro de las RAM graves se reportaron también 22 casos de fiebre, 16 grado 3 y 7 grado 4, posiblemente causados por el agente antineoplásico, y un caso de choque hipovolémico en un niño de 5 años.

18. MEDICAMENTOS ASOCIADOS A LAS RAM GRAVES

Doce medicamentos se asociaron con las 469 reacciones reportadas (Tabla 12). Más de la mitad de las RAM graves (58.1%) se relacionaron con tres agentes: citarabina (29.2%), metotrexato (18.1%) y L-asparaginasa (10.8%), sin embargo los dos primeros medicamentos fueron los más utilizados durante el estudio. Se presentaron 137 RAM graves en 4,021 administraciones de citarabina, 85 en 4,797 administraciones de metotrexato y 51 en 1,991 administraciones de L-asparaginasa.

Tabla 12. RAM graves por agente antineoplásico y laboratorio (N=469)

Agente antineoplásico	Número RAM graves	%
1. Citarabina	137	29.2
2. Metotrexato	85	18.1
3. L-asparaginasa	51	10.8
4. Daunorubicina	47	10.0
5. Ifosfamida	32	6.8
6. Doxorubicina	30	6.3
7. Vincristina	24	5.1
8. Ciclofosfamida	19	4.0
9. Etopósido	15	3.1
10. 6-mercaptopurina	13	2.7
11. Carboplatino	12	2.5
12. Mitoxantrona	4	0.8
TOTAL	469	100

19. REACCIONES LETALES ASOCIADAS A MEDICAMENTOS

En siete pacientes las RAM contribuyeron directamente a la muerte: un niño presentó mielosupresión asociada con daunorubicina; otro colitis neutropénica asociada con citarabina, en dos casos ocurrió choque séptico, uno relacionado con el tratamiento con vincristina y otro con ciclofosfamida, y tres pacientes más presentaron pancreatitis posterior a la administración de L-asparaginasa. Se trató de cuatro niñas y tres niños entre los 9 meses y los 15 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica de alto riesgo en cinco casos y de linfoma no Hodgkin en los dos restantes (Tabla 13).

Tabla 13. RAM graves que contribuyeron a la muerte del paciente (n=7)

Centro	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
10	TGTG	9	F	LLA-AR	Daunorubicina	Mielosupresión	4	Posible
10	AMMC	3	F	LNH	Vincristina	Choque séptico	4	Posible
90	BLE	10	M	LNH	Ciclofosfamida	Choque séptico	4	Posible
30	AAL	14	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
90	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
30	BARC	15	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Probable
10	MBA	9 m	M	LLA-AR	Citarabina	Colitis neutropénica	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LNH: Linfoma No Hodgkin.

20. CONCLUSIONES

El estudio cumplió con su objetivo de obtener información sobre las reacciones graves de medicamentos oncológicos en población pediátrica. En la base de datos generada se encuentran registrados 18,836 administraciones de medicamentos oncológicos en 1,468 niños, atendido en 10 hospitales pediátricos del país.

Durante los 12 meses de vigilancia se presentaron 469 reacciones graves en 133 (9.0%) pacientes con los cánceres seleccionados, de ocho hospitales. Las alteraciones más frecuentes fueron las hematológicas, (n=349, 74.4%), seguidas de las alteraciones gastrointestinales (n=54, 11.3%) y las infecciones (n=24, 5.1%). Las RAM graves reportadas se asociaron a 12 medicamentos, 58% se relacionaron con citarabina, metotrexato y L-asparaginasa, tres de los agentes más utilizados en el tratamiento de estos enfermos.

El 100% de las reacciones adversas graves que ocurrieron fueron esperadas y están descritas en la Información para la Prescripción (IPP) de los productos. Siete (5.2%) de los niños que presentaron una RAM grave fallecieron a consecuencia de ella: uno por mielosupresión, uno por colitis neutropénica, dos debido a choque séptico y tres a causa de pancreatitis.

Sin duda, el estudio contribuyó a la farmacovigilancia de los medicamentos oncológicos en población pediátrica, pero también a fomentar la cultura de notificación de RAM en el país. Para el desarrollo del proyecto se entrenó a personal de 10 hospitales y se creó un sistema de notificación, y las 469 reacciones graves reportadas al CNF ahora forman parte de la base de datos nacional.

21. RAM GRAVES REPORTADAS

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
1	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/56	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Posible
2	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/56	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	4	Posible
3	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/57	VDR	15	M	LLA-AR	Metotrexato	Anemia	3	Posible
4	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/58	ZAH	4	M	LNH	Doxorubicina	Neutropenia	4	Posible
5	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/59	PDL	14	F	LLA-AR	Doxorubicina	Anemia	3	Posible
6	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/59	PDL	14	F	LLA-AR	Doxorubicina	Leucopenia	4	Posible
7	30	DF	CNFV/FI/016/10/60	SMAP	5	F	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
8	30	DF	CNFV/FI/016/10/61	GPU	8	M	LLA-AR	Citarabina	Anemia	3	Posible
9	30	DF	CNFV/FI/016/10/61	GPU	8	M	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
10	30	DF	CNFV/FI/016/10/61	GPU	8	M	LLA-AR	Citarabina	Linfopenia	4	Posible
11	30	DF	CNFV/FI/016/10/61	GPU	8	M	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
12	30	DF	CNFV/FI/016/10/62	ACA	16	M	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
13	30	DF	CNFV/FI/016/10/62	ACA	16	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
14	30	DF	CNFV/FI/016/10/62	ACA	16	M	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	3	Posible
15	30	DF	CNFV/FI/016/10/62	ACA	16	M	LLA-AR	Citarabina	Transaminasemia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de alto Riesgo; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
16	30	DF	CNFV/FI/016/10/62	ACA	16	M	LLA-AR	Citarabina	Hiperbilirrubinemia	4	Posible
17	10	DF	22011168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Colitis neutropénica	4	Posible
18	10	DF	2201128	POY	10	F	LMA	Citarabina	Mucositis	3	Posible
19	10	DF	2201128	POY	10	F	LMA	Citarabina	Neutropenia	3	Posible
20	10	DF	2201129	GGC	1	F	LLA-MAR	Metotrexato	Trombocitopenia	4	Posible
21	10	DF	22011110	GNG	3	F	LLA-AR	6-Mercaptopur	Neutropenia	4	Posible
22	10	DF	22011110	GNG	3	F	LLA-AR	6-Mercaptopur	Leucopenia	4	Posible
23	10	DF	22011169	GMA	8	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Leucopenia	3	Posible
24	10	DF	22011169	GMA	8	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Neutropenia	4	Posible
25	10	DF	22º11170	MME	4	M	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
26	10	DF	22011170	MME	4	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
27	10	DF	22011171	PME	4	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
28	10	DF	22011171	PME	4	M	LLA-AR	Citarabina	Anemia	3	Posible
29	10	DF	22011171	PME	4	M	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-MAR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Muy Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica.

RAM GRAVES REPORTADAS. Cont...

Núm RAM	Núm. Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
30	10	DF	22011111	PHJ	10	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Neutropenia	4	Posible
31	10	DF	22011111	PHJ	10	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Linfopenia	3	Posible
32	10	DF	22011111	PHJ	10	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Trombocitopenia	3	Posible
33	10	DF	22011111	PHJ	10	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Leucopenia	3	Posible
34	10	DF	2201160	GHM	3	F	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
35	10	DF	2201160	GHM	3	F	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
36	10	DF	2201160	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Anemia	3	Posible
37	10	DF	22011172	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Leucopenia	4	Posible
38	10	DF	22011172	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Choque séptico	4	Posible
39	10	DF	22011172	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Colitis neutropénica	3	Posible
40	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/75	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Leucopenia	4	Posible
41	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/75	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	4	Posible
42	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/75	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Linfopenia	4	Posible
43	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/76	GDC	12	M	LLA-AR	Doxorubicina	Leucopenia	4	Posible
44	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/76	GDC	12	M	LLA-AR	Doxorubicina	Neutropenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo.

RAM GRAVES REPORTADAS. Cont...

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
45	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/76	GDC	12	M	LLA-AR	Doxorubicina	Linfopenia	4	Posible
46	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/77	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Probable
47	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/77	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	4	Probable
48	90	MORELIA	CEMICH204/11	ACE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	3	Posible
49	90	MORELIA	CEMICH204/11	ACE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Linfopenia	3	Posible
50	90	MORELIA	CEMICH204/11	ACE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Trombocitopenia	4	Posible
51	90	MORELIA	CEMICH204/11	ACE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
52	90	MORELIA	CNFV/FI/016/10/99	MMM1	5	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
53	90	MORELIA	CNFV/FI/016/10/99	MMM1	5	M	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
54	90	MORELIA	CNFV/FI/016/10/99	MMM1	5	M	LLA-AR	Citarabina	Linfopenia	4	Posible
55	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/81	RMC	7	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Probable
56	10	DF	2201181	GAK	5	F	LLA-RH	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
57	10	DF	2201181	GAK	5	F	LLA-RH	Metotrexato	Fiebre	3	Posible
58	10	DF	2201181	GAK	5	F	LLA-RH	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
59	10	DF	2201181	GAK	5	F	LLA-RH	Metotrexato	Linfopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-RH: Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
60	10	DF	22011173	OGR	2	F	LLA-AR	Vincristina	Colitis neutropénica	4	Posible
61	10	DF	22011173	OGR	2	F	LLA-AR	Vincristina	Neutropenia	4	Posible
62	10	DF	22011173	OGR	2	F	LLA-AR	Vincristina	Colitis neutropénica	3	Posible
63	10	DF	22011173	OGR	2	F	LLA-AR	Vincristina	Leucopenia	4	Posible
64	10	DF	22011173	OGR	2	F	LLA-AR	Vincristina	Trombocitopenia	3	Posible
65	10	DF	22011174	RAY	13	F	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
66	10	DF	22011174	RAY	13	F	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
67	10	DF	22011174	RAY	13	F	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
68	10	DF	22011174	RAY	13	F	LMA	Citarabina	Linfopenia	4	Posible
69	10	DF	22011168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Colitis neutropénica	4	Posible
70	10	DF	22011168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Colitis neutropénica	4	Posible
71	10	DF	22011168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
72	10	DF	22011168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
73	10	DF	22011170	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Sangrado de tubo digestivo bajo	3	Posible
74	10	DF	22011170	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Choque hipovolémico	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.

RAM GRAVES REPORTADAS. Cont...

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
75	10	DF	2201170	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Colitis neutropénica	4	Posible
76	10	DF	2201170	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Anemia	4	Posible
77	10	DF	2201170	MMM	5	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Trombocitopenia	3	Posible
78	10	DF	2201171	HAA	1	F	LLA-AR	Ciclofosfamida	Neutropenia	4	Posible
79	10	DF	2201171	HAA	1	F	LLA-AR	Ciclofosfamida	Trombocitopenia	3	Posible
80	10	DF	2201172	PME	4	M	LLA-AR	Citarabina	Anemia	3	Posible
81	10	DF	2201172	PME	4	M	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
82	10	DF	2201172	PME	4	M	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
83	10	DF	2201172	PME	4	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
84	10	DF	2201175	GOR	3	F	LLA-RH	Vincristina	Neutropenia	4	Posible
85	10	DF	2201175	GOR	3	F	LLA-RH	Vincristina	Trombocitopenia	3	Posible
86	10	DF	2201175	GOR	3	F	LLA-RH	Vincristina	Leucopenia	4	Posible
87	10	DF	2201176	BMD	9	F	LLA-RH	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
88	10	DF	2201176	BMD	9	F	LLA-RH	Metotrexato	Leucopenia	3	Posible
89	10	DF	2201176	BMD	9	F	LLA-RH	Metotrexato	Neutropenia	3	Posible
90	10	DF	2201176	BMD	9	F	LLA-RH	Metotrexato	Trombocitopenia	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-RH: Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
91	10	DF	2201165	LGS	17	F	LMA	Citarabina	Sepsis	3	Posible
92	10	DF	2201165	LGS	17	F	LMA	Citarabina	Colitis neutropénica	3	Posible
93	10	DF	2201165	LGS	17	F	LMA	Citarabina	Celulitis en pierna derecha	3	Posible
94	10	DF	2201165	LGS	17	F	LMA	Citarabina	Leucopenia	3	Posible
95	10	DF	2201165	LGS	17	F	LMA	Citarabina	Neutropenia	3	Posible
96	10	DF	2201165	LGS	17	F	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	3	Posible
97	10	DF	22011167	ZPD	15	M	LMA	Citarabina	Linfopenia	4	Posible
98	10	DF	22011167	ZPD	15	M	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
99	10	DF	22011167	ZPD	15	M	LMA	Citarabina	Sepsis	4	Posible
100	10	DF	22011167	ZPD	15	M	LMA	Citarabina	Anemia	3	Posible
101	10	DF	22011178	MEN	9	F	LLA-AR	Vincristina	Mucositis	3	Posible
102	10	DF	22011179	CRA	2	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	3	Posible
103	10	DF	22011179	CRA	2	M	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	3	Posible
104	10	DF	22011180	DCS	12	M	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
105	10	DF	22011180	DCS	12	M	LLA-AR	Daunorubicina	Trombocitopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; Leucemia Mieloblástica Aguda.

RAM GRAVES REPORTADAS. Cont...

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
106	10	DF	22011180	DCS	12	M	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
107	10	DF	22011180	DCS	12	M	LLA-AR	Daunorubicina	Fiebre	4	Posible
108	10	DF	2201190	VRJ	4	M	LLA-RH	Etoposido	Neutropenia	4	Posible
109	10	DF	2201183	RAE	17	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
110	10	DF	2201188	BSB	2	M	LLA-AR	Vincristina	Colitis neutropénica	3	Posible
111	10	DF	2201188	BSB	2	M	LLA-AR	Vincristina	Neuropatía	4	Posible
112	10	DF	2201186	RLR	3	M	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
113	10	DF	2201186	RLR	3	M	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
114	10	DF	22011175	FFM	10	M	LNH	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
115	10	DF	2201197	LLJ	4	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Anemia	3	Posible
116	10	DF	2201197	LLJ	4	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Leucopenia	4	Posible
117	10	DF	2201197	LLJ	4	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Neutropenia	4	Posible
118	10	DF	22011198	AGD	11	F	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
119	10	DF	22011198	AGD	11	F	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
120	10	DF	2201198	AGD	11	F	LLA-AR	Citarabina	Linfopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
121	10	DF	2201199	OSA	3	F	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
122	10	DF	2201199	OSA	3	F	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
123	10	DF	2201176	PME	4	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Anemia	4	Posible
124	10	DF	2201176	PME	4	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Trombocitopenia	4	Posible
125	10	DF	2201176	PME	4	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Neutropenia	4	Posible
126	10	DF	2201176	PME	4	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Leucopenia	4	Posible
127	10	DF	2201176	PME	4	M	LLA-AR	6-Mercaptopur	Linfopenia	4	Posible
128	10	DF	22011168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
129	10	DF	22011168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
130	10	DF	2201128	POY	10	F	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	3	Posible
131	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/78	ZAH	4	M	LNH	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
132	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/78	ZAH	4	M	LNH	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
133	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/79	RSP	7	M	Astrocitoma	Etopósido	Leucopenia	3	Posible
134	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/79	RSP	7	M	Astrocitoma	Etopósido	Neutropenia	3	Posible
135	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/79	RSP	7	M	Astrocitoma	Etopósido	Trombocitopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
136	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/80	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Posible
137	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/80	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	3	Posible
138	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/80	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Leucopenia	3	Posible
139	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/80	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Linfopenia	4	Posible
140	10	DF	2201160	GHM	3	F	LLA-AR	Daunorubicina	Linfopenia	4	Posible
141	10	DF	2201168	BAC	15	F	LLA-AR	Citarabina	Linfopenia	4	Posible
142	10	DF	2201167	ZPD	15	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
143	10	DF	2201167	ZPD	15	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
144	10	DF	2201190	VRJ	4	M	LLA-RH	Etoposido	Leucopenia	4	Posible
145	10	DF	2201190	VRJ	4	M	LLA-RH	Etoposido	Trombocitopenia	3	Posible
146	10	DF	2201183	RAE	17	F	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
147	10	DF	2201188	BSB	2	M	LLA-AR	Vincristina	Sind. secreción inapropiada HAD	3	Posible
148	10	DF	2201188	BSB	2	M	LLA-AR	Vincristina	Anemia	3	Posible
149	10	DF	2201188	BSB	2	M	LLA-AR	Vincristina	Leucopenia	3	Posible
150	10	DF	2201188	BSB	2	M	LLA-AR	Vincristina	Neutropenia	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-RH: Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
151	10	DF	2201188	BSB	2	M	LLA-AR	Vincristina	Trombocitopenia	3	Posible
152	10	DF	2201186	RLR	3	M	LLA-AR	Daunorubicina	Linfopenia	4	Posible
153	10	DF	2201186	RLR	3	M	LLA-AR	Daunorubicina	Trombocitopenia	4	Posible
154	10	DF	22011175	FFM	10	M	LNH	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
155	10	DF	22011175	FFM	10	M	LNH	Metotrexato	Trombocitopenia	3	Posible
156	10	DF	2201197	LLJ	4	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Linfopenia	3	Posible
157	10	DF	2201198	AGD	11	F	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
158	10	DF	2201199	OSA	3	F	LMA	Citarabina	Fiebre	4	Posible
159	10	DF	22011129	SCL	14	M	LH	Adriamicina	Neutropenia	4	Posible
160	10	DF	22011134	OMG	5	M	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
161	10	DF	22011134	OMG	5	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
162	10	DF	22011134	OMG	5	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	3	Posible
163	10	DF	22011135	MBA	9m	M	LLA-MAR	Citarabina	Colitis neutropénica	4	Probable
164	10	DF	22011135	MBA	9m	M	LLA-MAR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LNH: Linfoma No Hodgkin; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LLA-MAR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Muy Alto Riesgo; LH: Linfoma de Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
165	10	DF	22011135	MBA	9m	M	LLA-MAR	Citarabina	Neutropenia	4	POSIBLE
166	10	DF	22011135	MBA	9m	M	LLA-MAR	Citarabina	Trombocitopenia	4	POSIBLE
167	10	DF	22011135	MBA	9m	M	LLA-MAR	Citarabina	Colitis neutropénica	3	POSIBLE
168	10	DF	22011136	GRM	7	F	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	POSIBLE
169	10	DF	22011136	GRM	7	F	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
170	10	DF	22011136	GRM	7	F	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
171	10	DF	22011136	GRM	7	F	LLA-AR	Citarabina	Choque séptico	4	Posible
172	10	DF	22011136	GRM	7	F	LLA-AR	Citarabina	Colitis neutropénica	4	Posible
173	10	DF	22011137	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Anemia	3	Posible
174	10	DF	22011137	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
175	10	DF	22011137	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
176	10	DF	22011137	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
177	10	DF	22011104	BMD	9	F	LLA-RH	L-Asparaginasa	Leucopenia	3	Posible
178	10	DF	22011104	BMD	9	F	LLA-RH	L-Asparaginasa	Neutropenia	3	Posible

LLA-MAR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Muy Alto Riesgo; LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LLA-RH: Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
179	10	DF	22011104	BMD	9	F	LLA-RH	L-Asparaginasa	Pancreatitis	3	Posible
180	10	DF	22011177	VGC	4	M	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
181	10	DF	22011177	VGC	4	M	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
182	10	DF	22011177	VGC	4	M	LLA-AR	Daunorubicina	Trombocitopenia	3	Posible
183	10	DF	22011138	BAJ	7	M	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
184	10	DF	22011138	BAJ	7	M	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
185	10	DF	22011139	FAM	15	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Leucopenia	4	Posible
186	10	DF	22011139	FAM	15	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Neutropenia	4	Posible
187	10	DF	22011139	FAM	15	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Linfopenia	4	Posible
188	10	DF	22011139	FAM	15	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Trombocitopenia	4	Posible
189	10	DF	22011139	FAM	15	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Choque séptico	4	Posible
190	10	DF	22011109	OVF	6	M	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible

LLA-RH: Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual; LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
191	10	DF	22011140	MMJ	17	M	LMA	Daunorubicina	Anemia	3	Posible
192	10	DF	22011140	MMJ	17	M	LMA	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
193	10	DF	22011140	MMJ	17	M	LMA	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
194	10	DF	22011140	MMJ	17	M	LMA	Daunorubicina	Linfopenia	4	Posible
195	10	DF	22011140	MMJ	17	M	LMA	Daunorubicina	Trombocitopenia	4	Posible
196	10	DF	22011140	MMJ	17	M	LMA	Daunorubicina	Choque séptico	4	Posible
197	10	DF	22011141	GCJ	10	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Leucopenia	3	Posible
198	10	DF	22011141	GCJ	10	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Neutropenia	4	Posible
199	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/85	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Leucopenia	4	Probable
200	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/85	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	4	Probable
201	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/85	ECN	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	3	Probable
202	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/84	PDL	14	F	LLA-AR	Doxorubicina	Neutropenia	4	Probable

LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
203	40	HERMOSILLO	CNFV/FI/016/10/90	LCM	16	F	LH	Ifosfamida	Leucopenia	4	Posible
204	40	HERMOSILLO	CNFV/FI/016/10/90	LCM	16	F	LH	Ifosfamida	Neutropenia	4	Posible
205	40	HERMOSILLO	CNFV/FI/016/10/90	LCM	16	F	LH	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Posible
206	40	HERMOSILLO	CNFV/FI/016/10/90	LCM	16	F	LH	Ifosfamida	Fiebre	4	Posible
207	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/92	JMG	12	M	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	3	Posible
208	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/92	JMG	12	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
209	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/93	DRC	4	M	LNH	Metotrexato	Colitis neutropénica	3	Posible
210	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/93	DRC	4	M	LNH	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
211	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/93	DRC	4	M	LNH	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
212	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/93	DRC	4	M	LNH	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
213	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/91	PSM	7	M	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	3	Posible
214	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/94	CZE	8	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Probable
215	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/94	CZE	8	M	LLA-AR	Metotrexato	Trombocitopenia	4	Probable
216	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/94	CZE	8	M	LLA-AR	Metotrexato	Colitis neutropénica	4	Probable
217	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/83	RTJ	11	M	LNH	Doxorubicina	Vómito	3	Posible

LNH: Linfoma no Hodgkin; LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LH: Linfoma de Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
218	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/83	RTJ	11	M	LNH	Doxorubicina	Mucositis	3	Posible
219	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/83	RTJ	11	M	LNH	Doxorubicina	Leucopenia	4	Posible
220	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/82	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Anemia	4	Posible
221	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/82	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Trombocitopenia	4	Posible
222	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/82	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Leucopenia	4	Posible
223	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/82	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Neutropenia	4	Posible
224	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/86	GSM	6	F	LLA-AR	Vincristina	Leucopenia	4	Posible
225	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/86	GSM	6	F	LLA-AR	Vincristina	Linfopenia	4	Posible
226	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/86	GSM	6	F	LLA-AR	Vincristina	Neutropenia	4	Posible
227	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/87	HSA	5	F	LLA-AR	Doxorubicina	Leucopenia	3	Posible
228	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/87	HSA	5	F	LLA-AR	Doxorubicina	Neutropenia	4	Posible
229	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/87	HSA	5	F	LLA-AR	Doxorubicina	Linfopenia	3	Posible
230	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/87	HSA	5	F	LLA-AR	Doxorubicina	Trombocitopenia	3	Posible
231	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/88	MAB	7	F	LNH	Doxorubicina	Leucopenia	4	Posible
232	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/88	MAB	7	F	LNH	Doxorubicina	Neutropenia	4	Posible

LNH: Linfoma No Hodgkin; LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
233	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/88	MAB	7	F	LNH	Doxorubicina	Linfopenia	3	Posible
234	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/79	RSP	7	M	Astrocitoma	Etoposido	Linfopenia	4	Posible
235	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/77	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Leucopenia	4	Probable
236	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/77	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Linfopenia	4	Probable
237	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/57	VDR	15	M	LLA-AR	Metotrexato	Linfopenia	3	Posible
238	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/78	ZAH	4	M	LNH	Metotrexato	Linfopenia	4	Posible
239	10	DF	22011117	BSB	2	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
240	10	DF	22011117	BSB	2	M	LLA-AR	Metotrexato	Fiebre	3	Posible
241	10	DF	22011117	BSB	2	M	LLA-AR	Metotrexato	Colitis neutropénica	3	Posible
242	10	DF	22011178	RLR	3	M	LLA-AR	L-asparaginasa	Neutropenia	3	Posible
243	10	DF	22011178	RLR	3	M	LLA-AR	L-asparaginasa	Fiebre	3	Posible
244	10	DF	22011178	RLR	3	M	LLA-AR	L-asparaginasa	Choque séptico	3	Posible
245	10	DF	22011113	MRL	14	F	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	3	Posible
246	10	DF	22011113	MRL	14	F	LLA-AR	Daunorubicina	Fiebre	3	Posible
247	10	DF	22011113	MRL	14	F	LLA-AR	Daunorubicina	Candidiasis oral	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
248	10	DF	22011141	CGY	5	M	LLA-RH	L-asparaginasa	Neutropenia	4	Posible
249	10	DF	22011141	CGY	5	M	LLA-RH	L-asparaginasa	Fiebre	3	Posible
250	10	DF	22011141	CGY	5	M	LLA-RH	L-asparaginasa	Neumonía	3	Posible
251	10	DF	22011141	CGY	5	M	LLA-RH	L-asparaginasa	Leucopenia	3	Posible
252	10	DF	22011141	CGY	5	M	LLA-RH	L-asparaginasa	Choque séptico	3	Posible
253	10	DF	22011116	FFM	10	M	LNH	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
254	10	DF	22011116	FFM	10	M	LNH	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
255	10	DF	22011116	FFM	10	M	LNH	Metotrexato	Fiebre	3	Posible
256	10	DF	22011118	LRJ	16	M	LNH	Daunorubicina	Neutropenia	3	Posible
257	10	DF	22011118	LRJ	16	M	LNH	Daunorubicina	Fiebre	3	Posible
258	10	DF	22011118	LRJ	16	M	LNH	Daunorubicina	Colitis neutropénica	3	Posible
259	10	DF	22011118	LRJ	16	M	LNH	Daunorubicina	Choque séptico	3	Posible
260	10	DF	22011127	NSL	9	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
261	10	DF	22011127	NSL	9	F	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
262	10	DF	22011120	HST	3	F	LLA-AR	Metotrexato	Fiebre	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-RH: Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
263	10	DF	22011120	HST	3	F	LLA-AR	Metotrexato	Sepsis	3	Posible
264	10	DF	22011120	HST	3	F	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
265	10	DF	22011122	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
266	10	DF	22011122	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
267	10	DF	22011122	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
268	10	DF	22011122	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Anemia	3	Posible
269	10	DF	22011126	RGM	7	F	LLA-AR	Metotrexato	Fiebre	3	Posible
270	10	DF	22011126	RGM	7	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
271	10	DF	22011126	RGM	7	F	LLA-AR	Metotrexato	Trombocitopenia	3	Posible
272	10	DF	22011126	RGM	7	F	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
273	10	DF	22011126	RGM	7	F	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
274	10	DF	22011164	JOJ	3	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Leucopenia	4	Posible
275	10	DF	22011164	JOJ	3	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Neutropenia	4	Posible
276	10	DF	22011164	JOJ	3	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Trombocitopenia	4	Posible
277	10	DF	22011164	JOJ	3	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Fiebre	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
278	30	DF	CNFV/FI/016/10/61	GPU	8	M	LLA-AR	Citarabina	Celulitis del dedo medio	4	Posible
279	30	DF	CNFV/FI/016/10/62	ACA	16	M	LLA-AR	Citarabina	Choque séptico	4	Posible
280	10	DF	2201179	CRA	2	M	LLA-AR	Citarabina	Fiebre	3	Posible
281	10	DF	2201175	FFM	10	M	LNH	Metotrexato	Fiebre	3	Posible
282	10	DF	2201197	LLJ	4	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Fiebre	3	Posible
283	10	DF	22011134	OMG	5	M	LMA	Citarabina	Fiebre	3	Posible
284	10	DF	22011165	PAC	5	F	LMA	Mitoxantrona	Leucopenia	4	Posible
285	10	DF	22011165	PAC	5	F	LMA	Mitoxantrona	Neutropenia	4	Posible
286	10	DF	22011165	PAC	5	F	LMA	Mitoxantrona	Fiebre	3	Posible
287	10	DF	22011148	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
288	10	DF	22011148	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
289	10	DF	22011148	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
290	10	DF	22011148	SCJ	3	M	LMA	Citarabina	Fiebre	3	Posible
291	10	DF	22011149	MMJ	18	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
292	10	DF	22011149	MMJ	18	M	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
293	10	DF	22011149	MMJ	18	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
294	10	DF	22011150	GTK	12	M	LLA-AR	L-asparaginasa	Transtorno neurocortical	4	Posible
295	10	DF	22011151	NLD	4	F	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
296	10	DF	22011151	NLD	4	F	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
297	10	DF	22011151	NLD	4	F	LLA-AR	Daunorubicina	Colitis neutropénica	3	Posible
298	10	DF	22011152	SRF	9	F	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
299	10	DF	22011152	SRF	9	F	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	3	Posible
300	10	DF	22011152	SRF	9	F	LLA-AR	Daunorubicina	Anemia	4	Posible
301	10	DF	22011153	CRN	11	F	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	3	Posible
302	10	DF	22011153	CRN	11	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
303	10	DF	22011154	LSS	1	F	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
304	10	DF	22011117	LSS	1	F	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
305	10	DF	22011117	LSS	1	F	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
306	10	DF	22011117	LSS	1	F	LMA	Citarabina	Anemia	4	Posible
307	10	DF	22011117	LSS	1	F	LMA	Citarabina	Colitis neutropénica	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; Leucemia Mieloblástica Aguda.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
308	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/96	MAB	7	F	LNH	Citarabina	Leucopenia	3	Posible
309	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/96	MAB	7	F	LNH	Citarabina	Neutropenia	3	Posible
310	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/96	MAB	7	F	LNH	Citarabina	Linfopenia	3	Posible
311	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/96	MAB	7	F	LNH	Citarabina	Trombocitopenia	3	Posible
312	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/95	VDR	15	M	LLA-AR	Doxorubicina	Leucopenia	3	Posible
313	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/95	VDR	15	M	LLA-AR	Doxorubicina	Neutropenia	4	Posible
314	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/95	VDR	15	M	LLA-AR	Doxorubicina	Trombocitopenia	4	Posible
315	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/30	HSA	4	F	LLA-AR	Citarabina	Anemia	4	Posible
316	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/31	GSMA	5	F	LLA-AR	Citarabina	Anemia	4	Posible
317	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/29	HYE	4	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Leucopenia	4	Posible
318	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/31	GSMA	5	F	LLA-AR	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
319	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/52	VDRG	15	M	LLA-AR	Doxorubicina	Leucopenia	4	Posible
320	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/54	PDL	14	F	LLA-AR	Doxorubicina	Leucopenia	4	Posible
321	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/28	HYE	4	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	4	Posible
322	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/34	LMS	7	F	LLA-AR	Doxorubicina	Neutropenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
323	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/29	HYE	4	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	4	PROBABLE
324	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/31	GSMA	5	F	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
325	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/32	ARJ	17	F	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
326	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/33	GDCA	12	M	LLA-AR	Etoposido	Neutropenia	4	Posible
327	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/37	GDC	12	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
328	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/28	HYE	4	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Posible
329	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/29	HYE	4	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Probable
330	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/30	HSA	4	F	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
331	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/32	ARJ	17	F	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
332	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/34	LMS	7	F	LLA-AR	Doxorubicina	Trombocitopenia	4	Posible
333	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/35	HSA	5	F	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
334	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/38	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Posible
335	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/52	VDRG	15	M	LLA-AR	Doxorubicina	Trombocitopenia	3	Posible
336	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/53	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Posible
337	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/55	GSM	7	F	LLA-AR	Vincristina	Trombocitopenia	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
338	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/32	ARJ	17	F	LLA-AR	Citarabina	Transaminasemia	3	Posible
339	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/27	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Neutropenia	4	Posible
340	50	COLIMA	CNFV/FI/016/10/27	SPC	5	M	Astrocitoma	Ifosfamida	Trombocitopenia	4	Posible
341	10	DF	2201122	ALC	15	F	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
342	10	DF	2201122	ALC	15	F	LMA	Citarabina	Colitis neutropénica	3	Posible
343	10	DF	2201117	AMMC	3	F	LNH	Vincristina	Choque séptico	4	Posible
344	10	DF	2201164	BLA	0	M	LLA-AR	Citarabina	Mielosupresión	4	Posible
345	10	DF	2201155	BSJ	10	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	3	Posible
346	30	DF	CNFV/FI/016/10/11	RRP	13	F	LLA-AR	Etoposido	Leucopenia	4	Probable
347	30	DF	CNFV/FI/016/10/11	RRP	13	F	LLA-AR	Etoposido	Neutropenia	4	Probable
348	30	DF	CNFV/FI/016/10/12	JOR	4	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	3	Probable
349	30	DF	CNFV/FI/016/10/14	DMRM	8	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Probable
350	10	DF	2201115	GEJ	10	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	3	Posible
351	30	DF	CNFV/FI/016/10/15	JMC	9	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
352	10	DF	2201155	BSJ	10	F	LLA-AR	Metotrexato	Fiebre	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-MAR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Muy Alto Riesgo; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
353	10	DF	2201125	CTA	6	M	LH	Doxorubicina	Dificultad Respiratoria	3	Posible
354	10	DF	22011154	JNP	5	F	LLA-AR	Citarabina	Fiebre	4	Posible
355	10	DF	2201153	LGS	17	F	LMA	Citarabina	Choque séptico	4	Posible
356	10	DF	2201154	JNP	5	F	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
357	30	DF	CNFV/FI/016/10/13	ASH	1	F	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Probable
358	30	DF	CNFV/FI/016/10/11	RRP	13	F	LLA-AR	Etoposido	Neumonía	4	Probable
359	30	DF	CNFV/FI/016/10/12	JOR	4	M	LLA-AR	Metotrexato	Neumonía	3	Probable
360	30	DF	CNFV/FI/016/10/7	GMNY	2	F	LLA-AR	Metotrexato	Toxicidad neurológica	3	Posible
361	30	DF	CNFV/FI/016/10/9	GPUY	7	M	LLA-AR	Metotrexato	Toxicidad neurológica	4	Posible
362	10	DF	2201114	MBA	4m	M	LLA-MAR	Citarabina	Choque séptico	4	Posible
363	10	DF	2201114	MBA	4m	M	LLA-MAR	Citarabina	Colitis neutropénica	3	Posible
364	10	DF	2201140	OSA	2	F	LMA	Mitoxantrona	Sepsis	3	Posible
365	10	DF	2201138	PHHS	2	M	LLA-AR	Citarabina	Mielosupresión	4	Posible
366	10	DF	2201139	PME	3	M	LLA-AR	Citarabina	Choque séptico	4	Posible
367	10	DF	2201137	RAY	13	F	LMA	Citarabina	Mielosupresión	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-MAR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Muy Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LH: Linfoma de Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
368	10	DF	2201137	RAY	13	F	LMA	Citarabina	Choque séptico	4	Posible
369	10	DF	2201136	RGM	7	F	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
370	10	DF	220119	SVB	5	M	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
371	10	DF	2201161	TGTG	9	F	LLA-AR	Daunorubicina	Mielosupresión	4	Posible
372	10	DF	2201123	VBA	10	M	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
373	10	DF	2201119	VPMF	4	F	Linfoma	Doxorubicina	Mielosupresión	3	Posible
374	10	DF	2201119	VPMF	4	F	Linfoma	Doxorubicina	Choque séptico	3	Posible
375	30	DF	CNFV/FI/016/10/2	AAL	14	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
376	30	DF	CNFV/FI/016/10/3	LMJ	11	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
377	30	DF	CNFV/FI/016/10/4	JMAL	5	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
378	30	DF	CNFV/FI/016/10/10	BARC	15	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Probable
379	30	DF	CNFV/FI/016/10/5	MGP	2	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Reacción alérgica	3	Posible
380	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/39	MSJ	9	M	LLA-AR	Citarabina	Diarrea	3	Posible
381	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/40	MSJ	9	M	LLA-AR	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
382	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/42	MJJ	12	M	LH	Citarabina	Leucopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LH: Linfoma de Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
383	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/42	MJJ	12	M	LH	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
384	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/42	MJJ	12	M	LH	Citarabina	Trombocitopenia	3	Posible
385	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/44	ARG	3	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
386	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/45	LRL	6	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Leucopenia	4	Posible
387	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/45	LRL	6	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Neutropenia	4	Posible
388	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/45	LRL	6	M	LLA-AR	Ciclofosfamida	Fiebre	4	Posible
389	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/46	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Trombocitopenia	4	Posible
390	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/46	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Leucopenia	4	Posible
391	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/46	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Neutropenia	3	Posible
392	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/46	FGE	9	M	Meduloblastoma	Carboplatino	Mielosupresión	4	Posible
393	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/47	NOG	5	M	LNH	Ifosfamida	Leucopenia	4	Posible
394	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/47	NOG	5	M	LNH	Ifosfamida	Trombocitopenia	3	Posible
395	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/47	NOG	5	M	LNH	Ifosfamida	Colitis neutropénica	3	Posible
396	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/48	RNO	17	M	LLA-AR	Etoposido	Anemia	3	Posible
397	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/48	RNO	17	M	LLA-AR	Etoposido	Leucopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
398	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/48	RNO	17	M	LLA-AR	Etoposido	Neutropenia	4	Posible
399	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/48	RNO	17	M	LLA-AR	Etoposido	Trombocitopenia	3	Posible
400	70	GUADALAJARA	CNFV/FI/016/10/49	GMT	4	F	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
401	40	HERMOSILLO	CNFV/FI/016/10/50	RRJ	16	M	LLA-AR	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
402	40	HERMOSILLO	CNFV/FI/016/10/51	PGK	4	F	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
403	90	MORELIA	CEMICH 226/11	AJE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Anemia	3	Posible
404	90	MORELIA	CEMICH 128/11	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Anemia	4	Posible
405	90	MORELIA	CEMICH 226/11	AJE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	3	Posible
406	90	MORELIA	CEMICH 127/11	BLE	10	M	Linfoma	Ciclofosfamida	Leucopenia	4	Posible
407	90	MORELIA	CEMICH 128/11	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Leucopenia	4	Posible
408	90	MORELIA	CEMICH 227/11	FTE	4	M	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
409	90	MORELIA	CEMICH 56/11	GGD	2	F	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
410	90	MORELIA	CEMICH 128/11	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Linfopenia	4	Posible
411	90	MORELIA	CEMICH 227/11	FTE	4	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
412	90	MORELIA	CEMICH 226/11	AJE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Trombocitopenia	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
413	90	MORELIA	CEMICH 127/11	BLE	10	M	Linfoma	Ciclofosfamida	Dermatitis exfoliativa	4	Posible
414	90	MORELIA	CEMICH 128/11	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Trombocitopenia	4	Posible
415	90	MORELIA	CEMICH 56/11	GGD	2	F	LLA-AR	Metotrexato	Trombocitopenia	4	Posible
416	90	MORELIA	CEMICH 128/11	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Sepsis	4	Posible
417	90	MORELIA	CEMICH 128/11	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
418	90	MORELIA	CEMICH 1128/11	BPJ	12	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Falla Renal	3	Posible
419	90	MORELIA	CEMICH 127/11	BLE	10	M	Linfoma	Ciclofosfamida	Neutropenia	4	Posible
420	90	MORELIA	CEMICH 127/11	BLE	10	M	Linfoma	Ciclofosfamida	Leucopenia	4	Posible
421	90	MORELIA	CEMICH 127/11	BLE	10	M	Linfoma	Ciclofosfamida	Choque séptico	4	Posible
422	90	MORELIA	CEMICH 226/11	AJE	3	M	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
423	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/63	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Anemia	3	Posible
424	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/63	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	3	Posible
425	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/70	EGO	4	F	LNH	Citarabina	Leucopenia	4	Probable
426	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/64	GMV	7	F	LLA-RH	Doxorubicina	Neutropenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LLA-RH: Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Habitual; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranjo Modificada
427	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/66	CSM	7	F	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	3	Posible
428	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/63	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
429	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/65	MSN	10	F	LLA-RH	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
430	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/63	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Neutropenia	4	Posible
431	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/67	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
432	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/67	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
433	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/68	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Leucopenia	4	Posible
434	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/68	AOA	4	M	LMA	Citarabina	Trombocitopenia	4	Posible
435	60	VILLAHERMOSA	CNFV/FI/016/10/70	EGO	4	F	LNH	Citarabina	Trombocitopenia	4	Probable
436	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/19	CZE	7	M	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
437	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/22	AVN	13	F	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible
438	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/23	AVN	13	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Leucopenia	4	Probable
439	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/24	ACM	9	M	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
440	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/25	MVZ	16	F	LLA-AR	Daunorubicina	Leucopenia	4	Posible
441	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/26	RZA	7	M	LLA-AR	Metotrexato	Leucopenia	4	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin.

RAM GRAVES REPORTADAS. Cont...

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
442	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/25	MVZ	16	F	LLA-AR	Daunorubicina	Linfopenia	4	Posible
443	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/19	CZE	7	M	LLA-AR	Metotrexato	Neutropenia	4	Posible
444	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/23	AVN	13	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Neutropenia	4	Probable
445	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/25	MVZ	16	F	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia	4	Posible
446	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/20	JDJ	3	M	LLA-AR	Daunorubicina	Neutropenia febril	4	Posible
447	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/21	JDJ	3	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Neutropenia febril	4	Posible
448	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/17	ERD	12	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Trombocitopenia	4	Posible
449	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/19	CZE	7	M	LLA-AR	Metotrexato	Trombocitopenia	4	Posible
450	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/20	JDJ	3	M	LLA-AR	Daunorubicina	Trombocitopenia	4	Posible
451	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/21	JDJ	3	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Trombocitopenia	4	Posible
452	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/22	AVN	13	F	LLA-AR	Metotrexato	Trombocitopenia	4	Posible
453	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/23	AVN	13	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Trombocitopenia	4	Probable
454	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/24	ACM	9	M	LLA-AR	Daunorubicina	Trombocitopenia	3	Posible
455	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/25	MVZ	16	F	LLA-AR	Daunorubicina	Trombocitopenia	4	Posible
456	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/18	BBN	17	F	LLA-AR	Vincristina	Deterioro sensorial	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo.

RAM GRAVES REPORTADAS. *Cont...*

Núm RAM	Núm Centro	Ciudad	Núm. Notificación COFEPRIS	Iniciales paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármaco	Reacción Adversa	Grado	Causalidad Naranja Modificada
457	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/18	BBN	17	F	LLA-AR	Vincristina	Dolor neuropático	3	Posible
458	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/23/S1	AVN	13	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Mareo	3	Posible
459	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/18	BBN	17	F	LLA-AR	Vincristina	Pérdida de fuerza muscular	3	Posible
460	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/22	AVN	13	F	LLA-AR	Metotrexato	Hiperbilirrubinemia	4	Posible
461	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/22	AVN	13	F	LLA-AR	Metotrexato	Nausea	3	Posible
462	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/22	AVN	13	F	LLA-AR	Metotrexato	Vómito	3	Posible
463	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/23/S1	AVN	13	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Nausea	3	Probable
464	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/17	ERD	12	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Mucositis	3	Posible
465	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/26	RZA	7	M	LLA-AR	Metotrexato	Mucositis	3	Posible
466	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/16	LMF	16	M	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Posible
467	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/17/S1	ERD	12	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Probable
468	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/23/S1	AVN	13	F	LLA-AR	L-Asparaginasa	Pancreatitis	4	Probable
469	20	XALAPA	CNFV/FI/016/10/26	RZA	7	M	LLA-AR	Metotrexato	Dermatosis	3	Posible

LLA-AR: Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo.

22. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional. Función del hospital. Informe de una reunión de la OMS. Ginebra, Suiza: OMS. Serie de Informes Técnicos Núm. 425; 1969.
2. World Health Organization; the Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medical products. Guidelines for setting and running a pharmacovigilance centre. Uppsala, Sweden: WHO Collaboration Centre for International Drug Monitoring. 2000.
3. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. Uppsala Sweden: the Uppsala Monitoring Centre. 2002.
4. Rodríguez-Betancourt L, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de los Medicamentos. Rev Med IMSS 2004; 42: 419.
5. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. Drug Saf 1999; 21: 429.
6. Dollery CT, Rawlins MD. Monitoring adverse reactions to drugs. BMJ 1977; 1: 96.
7. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. BMJ 1982; 284: 249.
8. Grupo de Farmacovigilancia Convenio INVIMA/UN. La farmacovigilancia en la Américas: evolución, perspectivas y retos. Bol Farmacovigilancia 2006; 4: 2.
9. Uppsala Reports 3. 2006 www.who-umc.org.
10. González JC, Arango VE, Einarson T. Contribution of Latin America to Pharmacovigilance. Ann Pharmacother 2006; 4: 1394.
11. Becerril MM, Díaz MA, Bondani GA. Introducción a la Farmacovigilancia. Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Centro Nacional de Farmacovigilancia. Enero 1995. México. Secretaría de Salud.
12. Secretaría de Salud. Hacia una política farmacéutica integral para México. COFEPRIS. SSA. Primera Edición. México 2005. pp 83-87.
13. Trujillo-Salina L. Farmacovigilancia en México. Bol Farmacovigilancia 2006; 4: 6.
14. Jasso-Gutiérrez L, Castellanos_Solís EC, Santos-Preciado JI. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66: 213.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSAI-20002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF 15 de noviembre, 2004. http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssal_02.ttml. Acceso, 14 julio 2010.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200.

17. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77.
18. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Safe* 2004; 27: 819.
19. Mitchell AA, Goldman P, Shapiro S, Sloane D. Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 196.
20. McKenzie MW, Stewart RB, Weiss CF, Cluff LE. A pharmacist based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Am J Hosp Pharm* 1973; 30: 898.
21. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ, Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002; 110: 53. Available at www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/5/e53.
22. Mitchell AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Jauffman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics* 1988; 82: 24.
23. McKenzie MW, Marshall GL, Netzloff ML, Cluff LE. Adverse drug reactions leading to hospitalization in children. *J Pediatr* 1976; 89: 487.
24. Jasso-Gutiérrez L, Castellanos-Solís EC, Santos-Preciado JI. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 213.
25. Classen DC, Postotnik SL, Evans RS, Floyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality, *JAMA* 1997; 277: 301.
26. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-Year period. *Pediatrics* 2006; 118: 555.
27. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981. 20:239-245.