



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

**HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “PROF. EVA SAMANO DE
LOPEZ MATEOS”.**

TESIS

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ONCOLOGICOS EN PEDIATRIA

QUE PRESENTA:

LETICIA GONZÁLEZ ALBARRAN

PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

ASESOR DE TESIS:

DR. RAMÓN CAMACHO DELGADO

FEBRERO 2009





UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

DEDICATORIAS

A Dios.

Por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los Momentos difíciles que me han enseñado a valorarte cada día más.

A mis padres Ana Albarran Ponce y Gelasio González Jaimes con gratitud: Quienes con Su Apoyo, Dedicación, Sacrificio pero sobre todo por el Amor que me han brindado he logrado mi Anhelado de Ser Profesional. Esto es lo menos que puedo ofrecerles como muestra de mi agradecimiento y que he aprovechado las oportunidades que me han dado. Este trabajo es para ustedes.

A mi Tía Mireya Briseño , le agradezco el cariño, la comprensión, la paciencia y el apoyo que me brindó para culminar mi carrera profesional.

A mis Hermanos y Hermanas: Javier, Lauro, Sergio, Gelacio, Raul, Angelica, Miguel, Zitlali, Janeth, Edith y Anabel. Por que se que han sacrificado muchos anhelos, metas y objetivos por mí, hermanitas gracias por su apoyo y consejos, siempre he contado con ustedes para todo, gracias a la confianza que me brindaron.



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor Dr. Ramón Camacho Delgado, por confiar en mí por sus regaños, paciencia y entrega, considero que usted fue mi mejor elección porque me ha servido como ejemplo y deseo contar siempre con su sabiduría y amistad, a Georgina Chávez Loeza por el apoyo, cariño y compañerismo y a la Enf. Elvira Cortes por su entereza, carácter y conocimientos que me ayudaron a seguir adelante sin ustedes este proyecto no hubiese sido concluido satisfactoriamente, realmente no hay palabras que logren expresar lo mucho que quiero agradecerles.

A mi novio

Agradezco profundamente de todo corazón a mi ángel de la guarda Carlos Manuel Ruano Zapata, por el apoyo y Amor que he recibido de tu parte por haberme dado las alas para poder volar, enseñarme a amar y descubrir que la vida es maravillosa a su lado...Te amo.

A mis Tías

Que siempre conté con su apoyo nunca me sentí desamparada a pesar de estar lejos de mi familia porque siempre me dieron su apoyo incondicional en todo momento y me acogieron en su hogar dándome cariño y amor gracias por todo las quiero mucho.

A mis amigas.

Que me ayudaron durante la carrera, por su buen humor, apoyo y compañía.

A Alejandra, por su constante apoyo, compañía, paciencia y cariño, además de sus críticas y correcciones. A Denisse, Karla, Juanita, Azarel y Nayeli, que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional, con las cuales he contado desde que las conocí y que hasta ahora, seguimos siendo amigas. Las q.m

A mis maestros:

Gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional. Hoy pueden ver un reflejo de lo que han formado y que sin duda ha dejado huella en mi vida, permitiendo escoger esta profesión, por el amor que he visto reflejados en su desarrollo profesional.

INDICE

CONTENIDO	Página
I. ANTECEDENTES	7
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
III. MARCO TEORICO CONCEPTUAL	14
IV. JUSTIFICACION	19
V. OBJETIVO GENERAL	27
VI. HIPOTESIS	29
VII.METODOLOGIA	30
VIII. RESULTADOS.....	32
IX.ANALISIS DE RESULTADOS.....	34
X.CONCLUSIONES	37
XI.TABLAS Y GRAFICOS	40
XII.ANEXOS.....	50
XII.BIBLIOGRAFIA	54

ANTECEDENTES

La Farmacovigilancia es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos, no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento. Los beneficios de los medicamentos son conocidos antes de su ingreso al mercado. En cambio, las posibles reacciones adversas no siempre se definen en su totalidad en la etapa pre-mercado y deben descubrirse cuando los medicamentos están siendo ya utilizados por los pacientes.^{1,2}

Cuando un nuevo medicamento se comercializa se debe evaluar a través del tiempo la relación beneficio-riesgo haciendo énfasis en el riesgo (seguridad) es por eso que la farmacovigilancia juega un papel fundamental en la monitorización estrecha del comportamiento de los medicamentos en las poblaciones

El objetivo es la evaluación permanente de los medicamentos vendidos con o sin receta médica a través de la identificación y cuantificación del riesgo, empleando técnicas de análisis poblacional con base farmacoepidemiológica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.^{3,4,5}

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.^{6,7}

El porcentaje de hospitalizaciones causadas por Reacciones Adversas a Medicamentos se calcula en un 10% en diferentes países, y puede ser mucho mayor si se consideran determinadas patologías, por ejemplo, hemorragias digestivas.^{8,9, 10}

El conocimiento de los posibles efectos indeseados de los medicamentos, de su frecuencia y gravedad es indispensable para una correcta evaluación de la relación beneficio/ riesgo entre el efecto terapéutico buscado y los posible efectos adversos del medicamento.

Las primeras reacciones se describen con el uso de la seroterapia. En 1902, con la introducción del fenobarbital, comienzan a describirse los primeros casos de reacción. En 1930 con la llegada de las sulfas se reportan frecuentes reacciones. A mediados de la década de los 40, comienza la era de la penicilina y poco tiempo después comienzan a aparecer en la literatura los primeros reportes de reacciones alérgicas a la misma.^{11,12,13,14}

La primera acción de control de alimentos ocurre en EE.UU. en 1906 debido a la adulteración de alimentos por no existir un control en la cantidad de sal que se utilizaba para la conservación de los mismos. El gobierno retira, estos alimentos, tomándose así una de las primeras acciones gubernamentales al respecto. En 1937 más de 100 personas fallecen por falla renal a consecuencia del uso de un elixir de sulfonamida diluido en dietilenglicol producido por la compañía Massengyl de EE.UU., estos hechos originan que en 1938 la Food Drug and Cosmetic Act, Food and Drug Administration (FDA) pase a controlar la toxicidad de los medicamentos en etapas previas a su comercialización, sin exigirse todavía pruebas de eficacia de los mismos². En los años 1950 comienza a estudiarse los casos de anemia aplásica por cloranfenicol, y en 1952 se publica el primer libro sobre reacciones adversas de medicamentos^{3,4}. En dicho año la Asociación Médica Americana (AMA) y el Council on Pharmacy and Chemistry establecen el primer registro oficial de efectos adversos de drogas recolectando los casos de discrasias sanguíneas⁵. En 1960 la FDA comienza a recolectar datos de efectos adversos de drogas y patrocina el programa de monitoreo de EA en hospitales. El hospital Johns Hopkins y el programa Boston

Collaborative Drug Surveillance desarrollan estudios de efectos adversos a corto plazo de drogas.

La historia de la farmacovigilancia en el mundo comenzó hace más de 30 años, como consecuencia de desastres ocasionados con productos como el elixir de sulfonamida que contenía etilenglicol como disolvente (1937), el adenocarcinoma de células claras en vagina secundario al uso de dietilelbestrol.

La llamada explosión farmacológica después de la Segunda Guerra Mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inexorablemente a la muerte o a una grave incapacidad. Este progreso se ha acompañado de accidentes como la epidemia de focomelia atribuida a la talidomida que se registró en Europa a comienzos de los años 1960 se presentó en Alemania Federal un brote de focomelia en recién nacidos. Al constituir una malformación raramente observada en la práctica, es decir, que tiene una baja frecuencia de aparición, se tomó conciencia que desde el punto de vista epidemiológico debía existir una nueva causa, apareciendo la relación causa-efecto entre un medicamento administrado en los primeros cinco meses del embarazo y dicha malformación. Como la droga se utilizaba para los vómitos, la frecuencia del empleo de la misma en mujeres en los primeros meses de embarazadas era alta.

Pasaron 47 años para descubrir que la amidopirina era capaz de producir reacciones adversas graves como potente depresor de la médula ósea, 15 años para sospechar que el cincophen causaba ictericia y 11 años más para ser reconocida como reacción adversa. La aspirina fue usada por 39 años hasta que fue incriminada como causal de hemorragia digestiva. El ulterior desastre terapéutico, con la producción de una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo, dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos y a la modificación de legislaciones en los diferentes países y a la formación de Comités de Seguridad de Medicamentos. La Organización Mundial de la Salud, creó al mismo tiempo un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos.

Es por ello que en la vigésima asamblea mundial de la salud se acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos, dando las bases del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En 1962 en EEUU se requirió el Informe de Efectos Adversos de las drogas a las Compañías Manufacturadoras y a la Comunidad Médica, incorporando este requisito el Reino Unido a partir de 1964; y en Suecia desde 1965.

Hasta la iniciativa de la OMS en 1968, eran 10 los países los que habían desarrollado esta actividad. El Centro de Vigilancia de la OMS se puso en marcha en Virginia, EEUU, en una primera etapa, trasladándose luego a Ginebra y más definitivamente a Upsala (Suecia).

De esta forma actualmente existen sistemas internacionales y nacionales que van registrando los efectos clasificados en 5 categorías: probables, posibles, condicionales, dudosos y definidos. Estos registros se hacen con los datos proporcionados por médicos y pacientes y aunque en México tiene sus deficiencias, sobre todo por la mala información del procedimiento, temores a la crítica médica, cuestiones médico-legales o dilemas éticos, lo cierto es que es muy necesario aprender a reportar y notificar los efectos de los fármacos.

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condiciona a diversas Instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En 1952, la Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no sólo al cloranfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento.

En Panamá se realizó en 1999, una tesis de Maestría en Salud Pública, en donde se implementa un programa piloto para recabar información sobre Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), Falla Farmacéutica (FF) y Falla Terapéutica (FT), concluyéndose que del total de 45 notificaciones encontradas entre enero y junio de 1999 se notificó un mayor número de sospechas de RAM, que de FF y FT durante la aplicación del programa piloto. También se observó que las mujeres fueron las mayormente afectadas por las RAM (53.57%). Así mismo, se encontró que los pacientes que se encontraban en los grupos de edad de 0 a 15 años y de 61 años y más fueron los que presentaron una mayor frecuencia (ambos con 28.57%).^{15,16,17}

De los medicamentos que causaron RAM sobresalieron los antimicrobianos y de todas estas reacciones la mayoría eran de tipo A (71.43%). La piel fue el órgano más afectado por estas reacciones, las mismas produjeron 2 muertes (5.71%) y en su mayoría (22.86%) se presentaron en pacientes hospitalizados. Las instituciones estatales presentaron un mayor porcentaje (78.57%) de notificaciones y los farmacéuticos fueron los profesionales de la salud que se distinguieron por el mayor número de notificaciones.

Como resultado de la evaluación del programa piloto, la Organización Mundial de la Salud decidió poner en marcha la primera fase operativa del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos y cambiar el centro a Ginebra, Suiza. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se decidió el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas y, finalmente, se definió que es una reacción adversa. Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente, en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia; ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos. Hasta el momento, 71 países se han unido al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos.^{10, 18,19}

México ingreso en 1999, según se señala en la página web del Uppsala Monitoring Centre, previo establecimiento del Centro Nacional (1989) con su programa de farmacovigilancia.¹⁰

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se fueron introduciendo en terapéutica numerosos antibióticos, fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, o para el tratamiento de síntomas comunes como analgésicos - antiinflamatorias, hipnóticos y ansiolíticos. Se trata de productos que a diferencia de la mayoría de los remedios disponibles en el primer tercio del siglo son capaces de modificar profundamente la fisiología del organismo.

En la actualidad se emplean en el mundo más de 10.000 entidades químico farmacéuticas con finalidades terapéuticas. El consumo de medicamentos a nivel mundial ha crecido vertiginosamente y en los últimos 10 años se ha triplicado.^{20,21}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las reacciones adversas a medicamentos oncológicos, se a promovido muy poco, aun siendo que el programa de farmacovigilancia es indispensable y de vital importancia, para identificar todas las reacciones presentes, ya que estos eventos tienen grados muy diversos pueden ser solo transitorios (tipo A) sin ning ún impacto en nuestro paciente, y otros pueden ser tan graves que pueden ocasionar la muerte.

MARCO TEORICO CONCEPTUAL

La Farmacoepidemiología es imp acto de los m edicamentos en las g randes poblaciones humanas, empleando para ello métodos epidemiológicos.

Estudio de los efectos de los medicamentos sobre la sociedad, de los determinantes, características y efectos del uso d e los poblaciones medicamentos en g randes poblaciones

Los primeros hechos que llevaron al surg imiento de la farmacovigilancia tuvieron lugar en la déc ada del '60, en Alemania, cuando se tomó conocimiento de la existencia de un número elevado de niños que habían nacido con malformaciones en los miembros (focomielia) a consecuencia de la ingesta de la talidomida.

La farmacovigilancia son las Ac tividades destinadas identificar y valorar los e fectos del uso ag udo crónico de los me dicamentos fijando su a tención en los e fectos indeseables (RAM). ^{22,23,24,25}

La Farmacovigilancia es def inida por la O MS como la ciencia y las actividade s relativas a la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas.

La Farmacovigilancia se extiende además a otros proble mas relacionados con el medicamento, como falta de efectividad, mal uso y abuso de fármacos. También contribuye a la detección de medicamentos falsificados e ilegítimos.

El objetivo es la evaluación permanente de los medicamentos vendidos con o sin receta médica a trav és de la identi ficación y cuantificación del ri esgo, empleando técnicas de análisis poblacional con base farmacoepidemiológica.

Reacción Adversa.

Una **reacción adversa a medicamento, RAM** (*adverse drug reaction* ADR) es una respuesta a un medicamento que es inesperada, no intencional y que ocurre a dosis terapéuticas de los medicamentos usados en profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedad, o para lograr modificaciones de funciones fisiológicas.

Evento Adverso

Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene relación con el tratamiento. A cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y puede o no tener una relación causal con este tratamiento.^{26,27,28}

Un evento adverso se diferencia de un efecto adverso en no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad, es decir, la responsabilidad de un determinado medicamento o medicamentos en causalidad del evento adverso.

Las RAM pueden clasificarse en 5 grupos integrando conceptos químicos, farmacológicos y clínicos ^{38,39,40}

Tipo A (aumentados)	Reacciones que son predecibles por el efecto farmacológico, a menudo se presentan como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga. Hay relación dosis-efecto
Tipo B (bizarre)	No son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis respuesta
Tipo C (químicas)	Reacciones cuyas características biológicas pueden ser predecidas o racionalizadas en términos de estructura química
Tipo D (retardadas)	Incluye carcinogenicidad y teratogenicidad
Tipo E (finalizado tratamiento)	Ocurre luego de la supresión de la droga

CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD

Las categorías de causalidad descritas por the Uppsala Monitoring Centre son la s siguientes:

1. Definitiva: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión de l fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
2. Probable : un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a l a enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
3. Posible: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
4. Improbable: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
5. Condicional/No clasificada: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es

imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

6. No evaluable/ Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. ^{29,31,31,32}

JUSTIFICACION

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) oncológicos en pediatría.

El término quimioterapia suele reservarse para los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas. Dichos fármacos se denominan medicamento citotástico, citostáticos o citotóxicos. La terapia antineoplásica tiene una gran limitación, que es su poca especificidad. El mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas. La acción de los diferentes citostáticos varía según la dosis a la que se administre. Debido a su inespecificidad afecta a otras células y tejidos normales del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa. Por tanto, la quimioterapia es la utilización de diversos fármacos que tiene la propiedad de interferir con el ciclo celular, ocasionando la destrucción de células.

Antes del siglo XX, los tratamientos para las enfermedades habían surgido casi al azar. Los primeros médicos vendían bálsamos y ungüentos con distintos usos, pero los componentes activos apenas si se conocían y la forma en la que funcionaban era un misterio.^{38,39,40,41}

El pionero de la cultura moderna del tratamiento con fármacos fue Paul Ehrlich, quien a finales del siglo XIX comenzó la búsqueda de sustancias químicas específicas que pudiesen utilizarse para tratar enfermedades concretas. El tratamiento con fármacos de Ehrlich, o quimioterapia, resultaba demasiado tóxico para los seres humanos, pero las sulfamidas tuvieron mayor éxito y los demás antibióticos posteriores que curaban enfermedades que anteriormente eran mortales sirvieron para consolidar la idea de quimioterapia en las mentes de los médicos. Pero todos estos fármacos servían para tratar enfermedades infecciosas. El cáncer, una enfermedad procedente del interior, era otra cuestión, y durante los años 30 el único tratamiento disponible para esta enfermedad era la cirugía y la radiación.

El primer agente quimioterapéutico procedía de la guerra. El gas mostaza se utilizó por primera vez como arma durante la primera guerra mundial, pero en 1942 Alfred Gilman y Fred Phillips lo administraron a ratones y, a continuación, a una persona con linfoma. El paciente presentó algunas mejoras y se desarrollaron varios derivados químicos del gas mostaza para su uso en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

El gas mostaza y la radiación no surtían efecto en el caso de la leucemia, y la cirugía no era posible, ya que la leucemia es una enfermedad que afecta a la sangre y a la médula ósea. Rudolf Virchow, un hombre destacado en el campo de la medicina, la antropología, la salud pública y la política, describió esta enfermedad por primera vez en 1845. Al estudiar la sangre de pacientes con leucemia, Virchow observó una gran proliferación de los glóbulos blancos a costa de los glóbulos rojos, que transportan el oxígeno, y de las plaquetas, que son necesarias para la coagulación. Los pacientes con leucemia suelen tener dolor intenso en los huesos a medida que los glóbulos blancos proliferan con intensidad en la médula ósea, pero los casos fatídicos suelen provocarlos una hemorragia o infección sin controlar.^{42,43}

El tipo de leucemia más voraz, la leucemia linfoblástica aguda, suele aparecer exclusivamente en niños. Sin tratamiento, el niño no suele vivir más de tres meses desde el diagnóstico. Este deterioro tan repentino indujo a muchos investigadores a considerar la leucemia infantil como una causa perdida, un problema al que no merecía la pena enfrentarse. Por suerte, un pequeño grupo de científicos y médicos consideró la gravedad de la enfermedad como una ventaja para probar nuevos tratamientos. Sin ninguna otra posibilidad, los niños con leucemia no tenían nada que perder. Esto brindó a los investigadores la oportunidad de comprobar si la quimioterapia podía combatir el cáncer. El objetivo consistía en interferir con los componentes básicos del ADN.

En el caso concreto de la quimioterapia aplicada a la oncología, ésta consiste en la administración de fármacos que impidan la multiplicación de las células cancerosas. Dichos fármacos son conocidos como citostáticos y se clasifican en diferentes

grupos: agentes alquilantes, antimetabólicos, antibióticos antitumorales, derivados de plantas y quimioterapia específica.

- Depresión y hemorragia. A veces hay que recurrir a la transfusión de sangre o a la administración de eritropoyetina para mitigar la anemia.
- Inmunodepresión: Prácticamente todos los regímenes de quimioterapia pueden provocar una disminución de la efectividad del sistema inmune, como la neutropenia que puede conducir a la infección, a la sepsis y a la muerte si no se detecta y trata a tiempo. La neutropenia se puede solucionar con la administración de [[factor de crecimiento de colonias de granulocitos]] (G-CSF del inglés *granulocyte-colony stimulating factor*) como el *filgrastim*.
- Hemorragia: Debido a la disminución de plaquetas por destrucción de la médula ósea.
- Tumores secundarios
- Cardiotoxicidad: La quimioterapia aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ejemplo: adriamicina).
- Hepatotoxicidad
- Nefrotoxicidad
- Síndrome de lisis tumoral: Ocurre con la destrucción por la quimioterapia de las células malignas de grandes tumores como los linfomas. Este grave y mortal efecto secundario se previene al inicio del tratamiento con diversas medidas terapéuticas.^{44, 45}

Fármacos antitumorales

Existen más de 100 fármacos antineoplásicos que se suelen usar en combinación:

- **Agentes alquilantes:** su mecanismo de acción general, es el daño inducido al ADN celular (tanto neoplásico como sano) al incorporar grupos alquilo, y de esta manera alterar o evitar la duplicación celular. Ejemplos: clorambucil, melfalan.
- **Antimetabolitos:** Sustancias análogas a componentes naturales:
 - Análogo del ácido fólico: metotrexato
 - Análogo de la purina: 6-mercaptopurina
 - Análogos de la pirimidina: 5-fluoracilo, ara-c

- **Alcaloides de la vinca.**
- **Antibióticos antitumorales.**
- **Tratamiento hormonal del cáncer.**
- **Cisplatino y derivados.**

La quimioterapia intensiva en linfomas se viene desarrollando desde la década de los setenta, fundamentalmente en linfomas no Hodgkin y especialmente entre los linfomas foliculares y difusos de células grandes. El principio básico en el que se sustenta la quimioterapia intensiva es la presunción de la existencia de una curva de dosis-respuesta, de agentes citotóxicos de corta semivida con fundamental toxicidad medular y de la posibilidad de rescate hematológico posterior.

Hay posibilidad de administrar quimioterapia intensiva a los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que desarrollan un linfoma. Hasta hace pocos años era impensable siquiera considerarlo. Sin embargo, la aparición de un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado las expectativas terapéuticas en este grupo poblacional. El TARGA ha cambiado el curso de la infección por el VIH, con un incremento del recuento de CD4, reduciendo la incidencia de infecciones oportunistas y prolongando la supervivencia. Ya se han publicado los primeros trabajos que demuestran la posibilidad de administrar altas dosis de quimioterapia en estos pacientes con seguridad y con resultados muy prometedores y similares a los de los pacientes no infectados *por el VIH.*^{46,47}

Cada niño se ve afectado de manera diferente por la quimioterapia. Antes de administrar cada ciclo de quimioterapia, un Oncólogo Pediatra examinará a su niño.

Como con cualquier cáncer, el pronóstico y una larga supervivencia pueden variar grandemente de un niño a otro. La pronta atención médica y un tratamiento agresivo son importantes para el mejor pronóstico. En los años recientes se han estado haciendo grandes avances en el tratamiento del retinoblastoma. Más del 95% de los

niños con retinoblastoma pueden ser curados. Muchos niños con tumor en ambos ojos pueden conservar la visión.

El efecto de los fármacos “antitumorales” (en general, quimioterapia) se reduce al bloqueo de la proliferación celular (por eso su sinónimo “citostáticos”). Es este un efecto completamente inespecífico e indiscriminado. Por lo tanto, el efecto antitumoral (beneficioso) está asociado, casi inevitablemente, a un efecto tóxico sobre las células normales o sanas del paciente. El tejido hemopoyético tiene una enorme capacidad proliferativa y, alojado en la médula (roja) del esqueleto axial, es capaz de producir en un adulto unas 4×10^{11} células sanguíneas (0,4 billones) diariamente. No es extraño pues que la mielotoxicidad sea el efecto adverso más común asociado a la quimioterapia antitumoral y que, con mayor frecuencia, condiciona reducciones y/o suspensiones de dicho tratamiento, llegando a comprometer su eficacia. Como consecuencia, la dosis recomendada de los citostáticos es el resultado de un compromiso entre su eficacia y su toxicidad. Su fundamento es empírico, primero a través de modelos animales y, después, con grupos seleccionados de sujetos sanos o pacientes (ensayos fase I y fase II).

El éxito de la quimioterapia con este esquema de investigación ha sido rotundo en algunos tumores (leucemias, linfomas, germinales) y los pacientes se curan. Sin embargo, los resultados de la quimioterapia son muy pobres cuando se trata de tumores “sólidos” avanzados o metastáticos. Menos de la mitad de los pacientes obtienen una reducción en el tamaño de sus tumores que, además, resulta transitoria. Otro indicador de este fracaso es que la incorporación de la quimioterapia (adyuvante o complementaria) al tratamiento local con intención curativa no garantiza la curación y el paciente puede, pese a todo, recaer y morir de su tumor.^{38,39 41}

Antes de llegar al extremo de utilizar la médula ósea (o la sangre) como forma de restablecer (“rescatar”) la hemopoyesis, se hicieron muchos ensayos clínicos en los

que se aumentaba directamente la dosis administrada de los citostáticos. Era habitual que las dosis recibidas se quedaran muy por debajo de las asignadas o planeadas por la aparición de toxicidad. Además las estrategias posibles variaban desde aumentar la dosis de uno o varios fármacos dentro de una combinación, reducir el intervalo entre su administración sucesiva (“ciclos”) y/o aumentar el tiempo total de tratamiento (es decir, la dosis acumulada)^{8,9,10,11}. De la revisión de estos primeros ensayos clínicos puede concluirse que la reducción de las dosis se asociaba a peores resultados, en parte porque los grupos utilizados como controles en realidad recibían dosis sub óptimas. Esto permitió delimitar las dosis convencionales “adecuadas” de algunos citostáticos, especialmente, ciclofosfamida y adriamicina-epirrubicina (al menos, para el tratamiento del cáncer de mama).

A comienzos de los 90 una aportación procedente de los estudios de la fisiología de la hemopoyesis permitió aumentar las dosis de citostáticos un poco más, sin requerir trasplantes de médula o sangre. Con los factores de crecimiento hemopoyético sintetizados con tecnología del ADN recombinante (rG-CSF) además de reducir la incidencia de las complicaciones infecciosas por mielotoxicidad, los intentos para aumentar las dosis de los citostáticos o acelerar su administración se hicieron más factibles. Sin embargo, las revisiones realizadas muestran una gran heterogeneidad de los ensayos clínicos con cierto incremento en el número de respuestas objetivas, pero sin ventajas en cuanto a la duración de la respuesta o, sobre todo, la supervivencia.

El tratamiento del cáncer en el niño se rige por protocolos diferentes a los del adulto, puesto que estos pacientes son más quimiosensibles y toleran dosis más altas de quimioterapia. Los protocolos nacionales e internacionales incluyen a pacientes de los 0 a los 18 años e, incluso, hasta los 21. En los últimos años los efectos secundarios inmediatos de la quimioterapia, de entrada mejor tolerada por los niños,

se han minimizado mucho gracias a los antieméticos. Ahora, los efectos a medio y largo plazo son los que más preocupan a los especialistas que los tratan.

La quimioterapia comenzada a desarrollarse en la década del 50 logró mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción generalizada en todo el organismo, por lo cual resultó eficaz en los cánceres hematológicos, que desde la partida comprometen todo o gran parte del organismo, y también contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia (no evidenciables clínicamente) de los tumores sólidos tratados solo con cirugía.

En nuestro país la creación del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), en 1988, ha permitido que se hayan alcanzado avances a nivel nacional y tratado más de 4 000 pacientes a la fecha.

Todo esto ha significado que ahora en los albores del siglo XXI en pediatría oncológica, y en nuestro país, existan más posibilidades de curación (más del 65%) que de fallecer por una enfermedad maligna, lo contrario a lo ocurrido antes de la década de los 60-70.

La mejoría de la mortalidad infantil por una espectacular disminución de las enfermedades infecciosas, de la desnutrición y los significativos avances en la atención del recién nacido explican el aumento de la importancia que está adquiriendo el cáncer en el niño, a pesar de su baja ocurrencia.^{45 46 47}

Cuadro 2. Efectos colaterales producidos por drogas antineoplásicas que deben ser vigilados

Órgano blanco	Toxicidad	Drogas aplicadas
Médula ósea	Leucopenia	Todas las drogas exceptuando a los esteroides, bleomicina y la L-asparaginasa
Tubo digestivo	Estomatitis, gastritis, diarrea ileo paralítico	Adriamicina, bleomicina, 5 fluorouracilo, actinomicina, corticoesteroides, metotrexate, vincristina
Piel	Hiperpigmentación, alopecia	Bleomicina, busulfan, adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina D, vinblastina, vincristina
Sistema nervioso	Parestesias, neuropatía periférica, sordera, letargo.	Vincristina, vinblastina, cisplatino, L-asparaginasa
Corazón	Insuficiencia cardíaca (a largo plazo)	Doxorrubicina, daunomicina, corticoesteroides.
Pulmones	Fibrosis (a largo plazo)	Bleomicina, busulfán, metotrexate, ciclofosfamida
Páncreas	Pancreatitis	L-asparaginasa
Útero	Sangrado uterino	Estrógenos, antiestrógenos.
Vejiga	Cistitis	Ciclofosfamida
Hígado	Función hepática anormal (fibrosis)	Metotrexate, citosina arabinósida, L-asparaginasa y mitramicina
Riñón	Función renal anormal (necrosis tubular)	Metotrexate, cisplatino y mitamicina.

U.I.C.C.: Manual de Oncología Clínica. Tercera edición. 1983.

OBJETIVO GENERAL

Conocer todas las reacciones adversas a medicamentos oncológicos que presentan los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Morelia “Prof. Eva Samano de López Mateos”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar los casos de reacciones adversas a medicamentos oncológicos en pediatría.

Describir las reacciones adversas a medicamentos oncológicos de acuerdo a las variables universales (peso, edad, talla, sexo).

Verificar las reacciones adversas a medicamentos oncológicos tomando en cuenta el diagnóstico especificado.

Realizar investigación de las reacciones adversas a medicamentos oncológicos dependiendo la vía de administración.

Enumerar las reacciones adversas a medicamentos oncológicos relacionando el sinergismo con los medicamentos concomitantes.

Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo al algoritmo de naranjo.

Cuantificar los riesgos de las reacciones adversas a medicamentos oncológicos en pediatría.

Llevar a cabo una notificación clara y precisa de las reacciones adversas oncológicas reportadas.

HIPOTESIS

Las reacciones adversas a medicamentos oncológicos en pediatría, en el Hospital Infantil de Morelia “Prof. Eva Samano de López Mateos” son de una incidencia elevada.

METODOLOGIA

El presente proyecto fue prolectivo, transversal, observacional y descriptivo; El universo estuvo constituido por todos los menores de 15 años de edad que presenten una reacción adversa a medicamentos oncológicos que soliciten su atención en el Hospital infantil de Morelia “Prof. Eva Samano de López Mateos”.

Los criterios de inclusión son todo menor desde el nacimiento hasta los 14 años de edad que presenten la sospecha de una reacción adversa a medicamentos oncológicos que soliciten atención en la consulta externa, urgencias y hospitalización de nuestro nosocomio.

Criterios de exclusión, se considero a todo paciente mayor de 15 años de edad con la sospecha de reacción adversa o caso que no sea notificado a nuestro servicio o no deseen participar en el estudio.

Criterio de eliminación, se elimino a todo paciente con el diagnostico de sospecha de reacción a medicamento oncológico que no tenga toda la información suficiente para realizar su clasificación y posible asociación.

Las variables de estudio son: Reacción adversa, variables universales (sexo, edad, peso, estatura), inicio de la reacción adversa, consecuencia del evento, datos clínicos, medicamento sospechoso (nombre comercial y genérico, dosis, caducidad, laboratorio productor, vía de administración, fecha de administración, motivo de prescripción), medicamentos concomitantes (dosis vía de administración, fecha de administración, motivo de prescripción), valoración de la reacción adversa.

Las variables cualitativas: Reacción adversa, sexo, consecuencia del evento, datos clínicos, medicamento sospechoso, nombre comercial, nombre genérico, laboratorio productor, vía de administración, motivo de prescripción, medicamentos concomitantes, valoración de la reacción.

Variables cuantitativas: edad, peso, estatura, dosis, caducidad y fecha de administración.

Fuente de información: El formato SSA-03-021 Informe de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos Oncológicos, Respuesta a las Notificaciones para la protección contra los riesgos sanitarios y del expediente clínico.

Las técnicas de recolección e información están basadas en la entrevista, en el llenado de formatos de manera manual alimentando una base de datos elaborada expresamente para el presente estudio con el programa Microsoft office Excel 2007.

El análisis estadístico Estará basado en números absolutos, porcentajes, media aritmética e índices.

El plan de recuento y tabulación se llevará a cabo con el programa de cómputo utilizado y de manera manual, para la presentación de información se utilizará una computadora portátil VAIO CR notebook, utilizando letra Arial del número 12 del programa Windows Vista.

RESULTADOS

Se reportaron un total de 109 Re acciones Adversas a Medicamentos Oncológicos durante el periodo del 31 de enero del 2007 al 13 de agosto del 2008, en el Hospital Infantil de Morelia “Prof. Eva Samano de López Mateos”. (**Grafico 1**)

En relación con la afección al sexo 57(51.818 %) son del sexo femenino 53(48.1818%) al masculino. (**Grafico 2**)

Con respecto a la edad los pacientes que predominaron son los que se encuentran en el rango 5 a 15 años con un 78 (71.5596%) casos reportados, seguidos por los que se encuentran en el rango de 1 a 4 años con 30 (27.5229%) casos y el rango menor afectado son los menores de 1 año con 1(0.9174%). (**Grafico 3**).

En cuanto a peso se refiere los menores de 20kg son los que predominaron con un total de 44 (40%) casos, después en el rango de 21 a 30 kg . Tenemos un total reportados de 12 (21.8181%) casos; Los que se encuentran en un rango de 81 a 90 kg fueron los menos afectados con solo 2 (1.8181%) casos reportados. (**Grafico 4**)

En relación a la estatura los de mayor afección son los que están dentro del rango de 106 a 120 cm y 136 a 150 cm con un total de 25 (22.9357%) reportes cada uno, seguidos por los que se encuentran en los rangos de 91 a 105 cm con 18(16.5137%) reportes; y dentro de los rangos 60 a 75 cm. Y 166 a 180 cm con 3 (2.7522%) notificaciones. (**Grafica 5**).

El fármaco que ocasiono mayor numero de notificaciones fue el antineoplásico vincristina con una frecuencia de 41(37.6146%) notificaciones, seguida de matrotexate con 21(19.2660%), el que le sigue es la Doxorubicina liposomal con 17 (15.5963%) notificados, estos antineoplásicos son los que presentan reacciones con mayor frecuencia y de gravedad los antineoplásicos menos agresivos y con menor notificación son cisplatino, etoposido y citarabina con 5(4.5871) notificaciones cada uno. (**Tabla 1**)

La reacción adversa más común fue fiebre 31 (12.06%), mucositis 23 (8.94%) y neutropenia 20(7.78%) casos causada en su mayoría por Vincristina, 3 pacientes fallecieron por presentar complicaciones el fármaco pudo haber contribuido Pancitopenia severa, colitis neutropénica, mucositis los tres se asocian con vincristina.

Alopecia causada por vincristina está documentada en la bibliografía es una de las reacciones más frecuentes, el rubor por Doxorubicina liposomal es una de las principales reacciones que aparecen al administrar este medicamento. (**Tabla 2**)

Con la clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo se determinó un total de 17 reacciones con una calificación de 1-4 que corresponde a una Posible reacción al fármaco, 92 reacciones con calificación de 5-8 que son probables reacciones, Dudosa menor a 1, mayor a 9 definitiva no se reportó ninguna reacción. (**Tabla 3**)

Durante la investigación se hizo una clasificación de acuerdo al tipo de reacción, teniendo que fueron las reacciones de Tipo E las más comunes con 55 (50.45%) casos, seguidas por las reacciones de Tipo A con 38(34.862%) casos, de Tipo C se reportaron 16 (14.678%) y en reacciones B Y D no hubo ningún caso. (**Grafico 6**).

Los resultados que se obtuvieron durante el periodo del 31 de enero del 2007 al 13 de agosto del 2008 se notificaron de manera ordenada y correcta cumpliendo con los objetivos señalados y con la metodología descrita.

Los datos de reacciones adversas a medicamentos oncológicos fueron recopilados y almacenados en una base de datos que nos muestran todas las variables cualitativas y cuantitativas del estudio realizado y que se encuentran expuestos en el estudio realizado.

ANALISIS DE RESULTADOS

Durante el periodo en que se realizo el estudio se encontró que en reacciones adversa a medicamentos oncológicos hay un incremento del 2.33% en comparación con años anteriores donde solo se obtuvieron 10 casos de reacciones adversas a medicamentos oncológicos este año se reportaron 109 casos, esto debido a que durante el periodo del 31 de enero del 2007 al 18 de agosto del 2008 hubo un total de ingresos en el Hospital Infantil de Morelia de 4246 pacientes de oncología, de estos el 50.54% son mujeres; la elevación de estos números es debida a que durante el periodo en estudio se implemento un sistema de vigilancia epidemiológica donde se dio a conocer a todo el personal de salud que la Farmacovigilancia es importante para evitar reacciones que pongan en peligro la vida del paciente y que se le está dando un seguimiento al programa; corroborando la hipótesis planteada.

El género femenino fue el más afectado con un 57 (51.81%) casos debido a que hubo un mayor número de ingresos de niñas que de niños, se llevo a cabo una comparación con datos obtenidos en el año anteriores y se observa un incremento notable en ingresos de niñas comparado con los niños a nuestro nosocomio.

La edad más afectada son los niños que se encuentran en el rango de 5-15 años de edad ya que los pacientes oncológicos tanto Hospitalarios como de atención extra hospitalaria son los que presentan mayor numero de reacciones y son pacientes que están en el rango de edad reportada; estos datos fueron corroborados al revisar antecedentes donde el grupo de edad más afectado es el que efectivamente se reporta en este estudio, aunque se tiene una influencia en que el mayor numero de ingresos también se encuentran en este rango de edad con un 72.46% de los pacientes.

Los pacientes con un peso de 11-20 kg. (40%) Son los más susceptibles ya que son pacientes oncológicos que se encuentran en tratamiento y durante la administración

de estos medicamentos aplicados disminuye el apetito por la disminución drástica de la mayoría de elementos formes de la sangre.

Los pacientes que se encuentran en rango de estatura de 106-120 y 136-150 con un 25% cada uno, son los que se encuentran presentes en una mayor proporción, que llevando un análisis con la edad y peso tenemos que la relación con los datos obtenidos, además de que las dosis aplicadas a los pacientes están influenciados a parte del peso, de la estatura de la cual se puede obtener el índice de masa corporal y aplicar la dosis adecuada de acuerdo a las características de cada paciente.

Realizando una investigación profunda en la literatura especializada sobre las reacciones adversas la vincristina, metotrexate y doxorubicina liposomal son las que mayor reacciones adversas presentan las de mayor frecuencia son:

- Fiebre, alopecia, mucositis y neutropenia principalmente.
- Rubor, insuficiencia respiratoria, diarrea y pancitopenia.

En nuestro Hospital y con el programa realizado se obtuvo comparando con la literatura que en efecto estas son las reacciones adversas más frecuentes.

En la clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo tuvimos que la calificación más frecuente de 6 cataloga a la reacción como probable, esto debido a que el Algoritmo de Naranjo contiene preguntas sobre la administración de un placebo, presencia del medicamento sospechoso en sangre y el efecto de la reacción, si la dosis fue disminuida o aumentada; estas cuestiones en la mayoría de los pacientes no se realizan y por esto no podemos tener una calificación más exacta para determinar si efectivamente fue reacción adversa al Medicamento.

De los pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos oncológicos el tipo de reacción más común fue el Tipo E (ocurre luego de la supresión de la droga), posteriormente fue la de Tipo A (Reacciones predecibles por el efecto farmacológico, hay relación dosis -efecto). Consecuencia del evento relacionado a la reacción adversa se tiene que nuestro Hospital presento 66.05% en recuperado sin secuela,

no recuperado un 20.18% posteriormente recuperado con secuela un 7.33% y por ultimo pero uno de los más importantes que se obtuvieron fue Muerte- el fármaco pudo haber contribuido con un 3.66% que es una cifra alta.

CONCLUSIONES

El programa de Farmacovigilancia estableció, demostró una elevada frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos en el Hospital Infantil de Morelia.

El género femenino más identificado con Reacción Adversa a Medicamentos oncológicos.

El grupo etareo mas afectado fueron los pacientes que se encuentran dentro del rango de 5 a 15 años de edad.

En cuanto a peso los más vulnerables fueron los que pesaron de 11-20 kg. Con un 40% del total de notificaciones; en estatura los más susceptibles fueron los de 106-120 y 136-150 cm con un 22.93% cada uno.

La mucositis, fiebre, alopecia y neutropenia causados principalmente por Vincristina, que es el antineoplásico con el mayor numero de reportes con un 37.61%, seguidas por función renal anormal, hiperpigmentacion y pancitopenia por metotrexate con un 19.26%, posteriormente doxorubicina liposomal con rash y rubor generalizado con un total de reportes de 17 (15.59%), de acuerdo al resultado de la investigación y el informe de la literatura especializada consultada los resultados obtenidos concuerdan.

La vía de administración más utilizada es la intravenosa ya que así está indicada en los antineoplásicos más utilizados en el Hospital por tanto hay un mayor índice de reacciones con un 93.57% de casos reportados.

Debido a que los medicamentos oncológicos en esencia, presentan efectos secundarios que, en algunos casos, resultan muy molestos. Es por esto que se administran fármacos concomitantes que disminuyen algunos de esos efectos. Los efectos adversos que contrarrestan son:

- Náuseas y vómitos.
- Pérdida de apetito.
- Pérdida del cabello.
- Llagas en la boca.
- Cansancio.
- Riesgo elevado de infecciones por la disminución de los glóbulos blancos.
- Cambios en el ciclo menstrual.
- Hematomas.

Con el Algoritmo de naranjo la reacción que apareció en mayor número fue probable con 6 puntos de calificación.

De acuerdo con la clasificación de reacción Adversa a Medicamentos la reacción Tipo E (ocurre luego de la supresión de la droga) fue la más recurrente.

La razón por la que en años anteriores no se tenía un registro más amplio de reacciones adversas a medicamentos oncológicos es debido a que la rama de la Farmacovigilancia se acaba de implementar en nuestro Hospital y por tanto no se le daba la importancia que se merece como tal, ya que por medio de esta rama nos damos cuenta si un medicamento por si solo ocasiona una reacción que incluso pueda llevar a la muerte al paciente.

Es necesario llevar un registro de todas las notificaciones reacciones de medicamentos oncológicos, para poder tener un seguimiento a cada paciente que ingresa al Hospital Infantil de Morelia y tener una vigilancia estrecha con este y con los medicamentos que está recibiendo es ese momento.

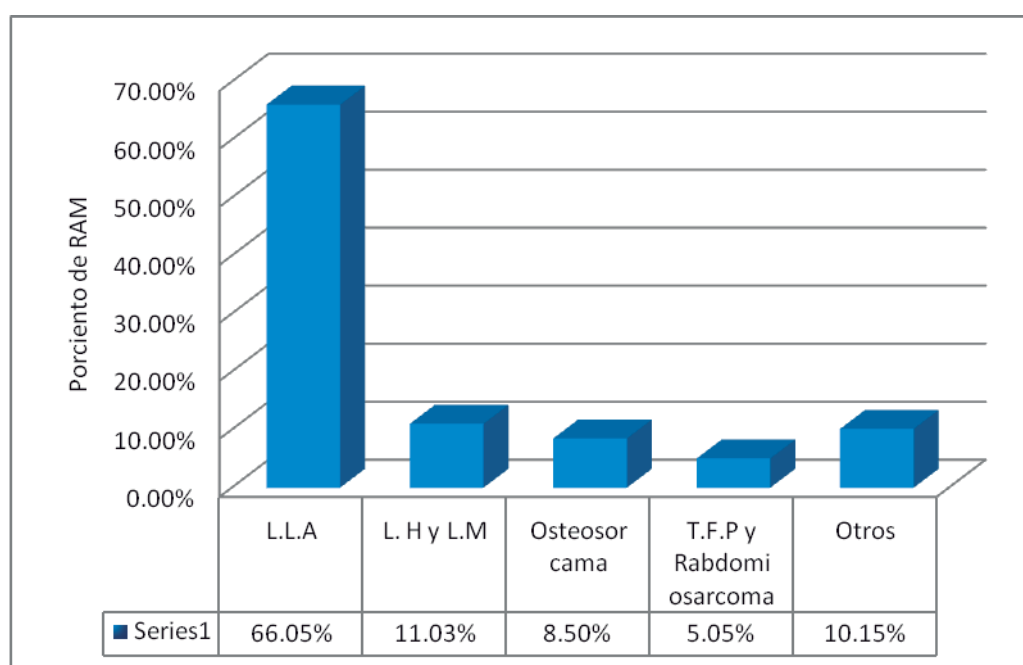
Para poder llevar a cabo un programa de Farmacovigilancia optimo se debe fomentar en el grupo interdisciplinario para la salud la cultura de la notificación y el reporte de las reacciones adversas para estimar su realidad y tomar las decisiones oportunas,

dar a co nocer a los médicos y personal en g eneral la im portancia de l a farmacovigilancia y llevar el programa a resultados confiables.

TABLAS Y GRAFICOS

Grafico 1

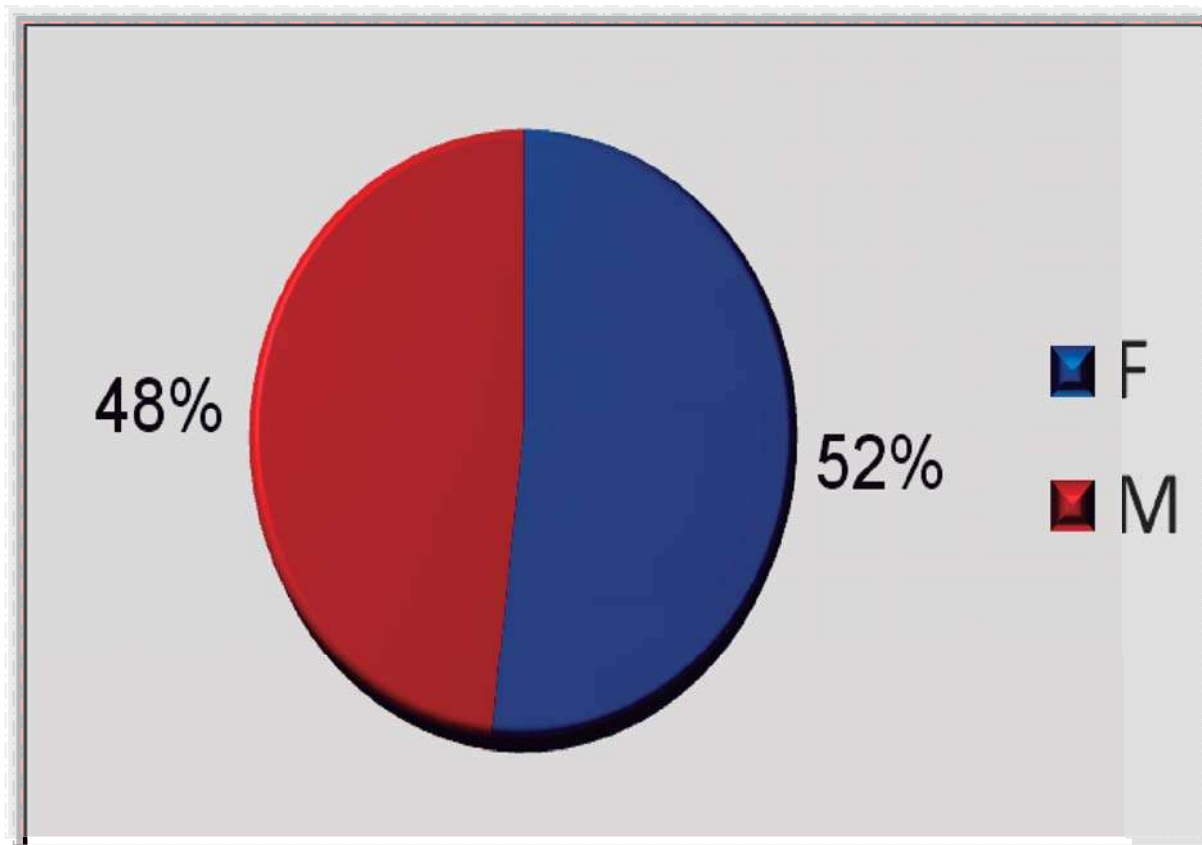
Distribución porcentual de acuerdo al diagnostico en reacciones adversas a medicamentos oncológicos en pediatría del 31 de enero del 2007 al 18 de agosto del 2008.



**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

Grafico 2

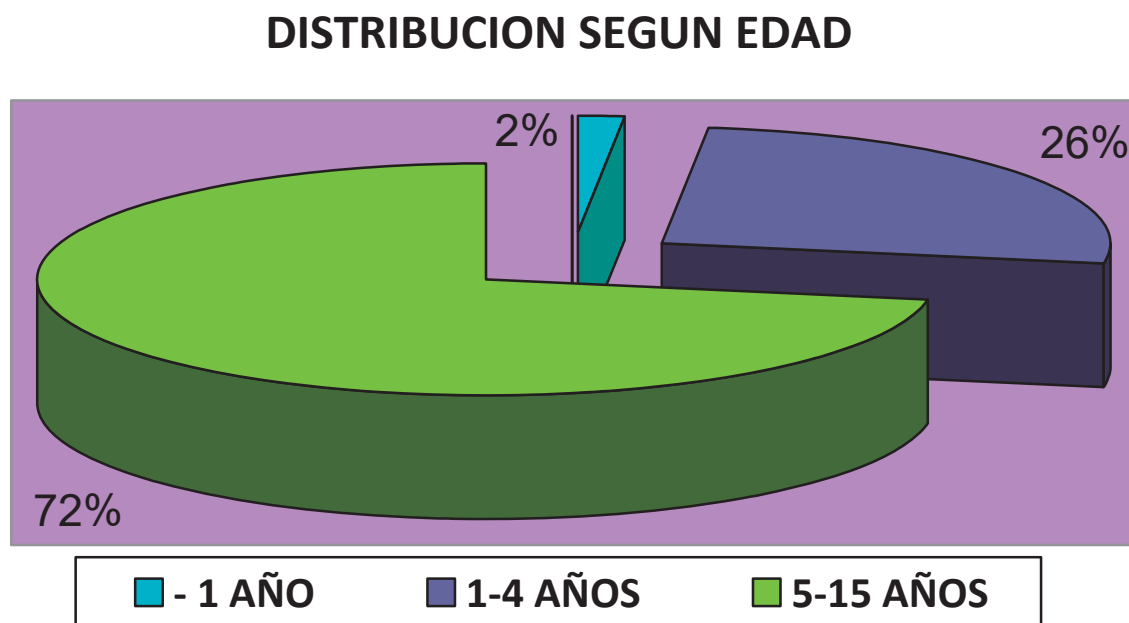
Distribucion porcentual de acuerdo al sexo. Periodo 31 de enero del 2007 al 18 de agosto del 2008.



**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

Grafico 3

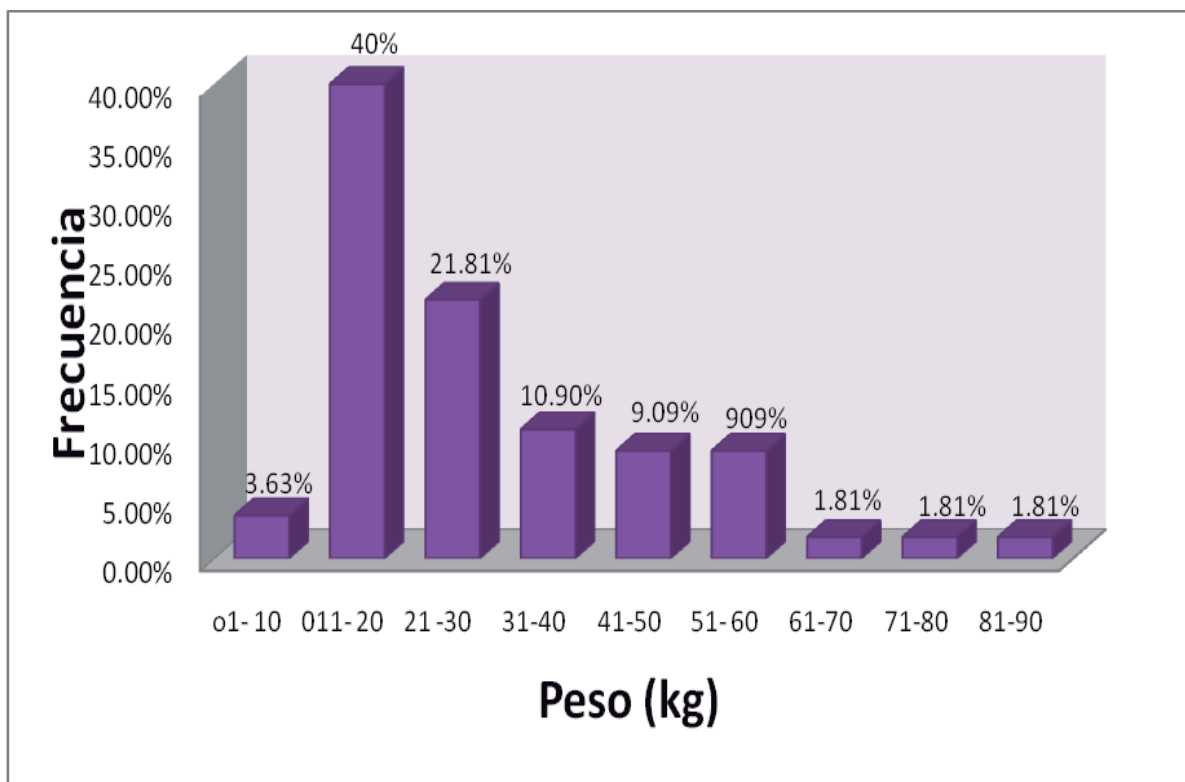
Distribución porcentual según grupo de edad correspondiente, del 31 de enero del 2007 al 18 de Agosto del 2008.



**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

Grafico 4

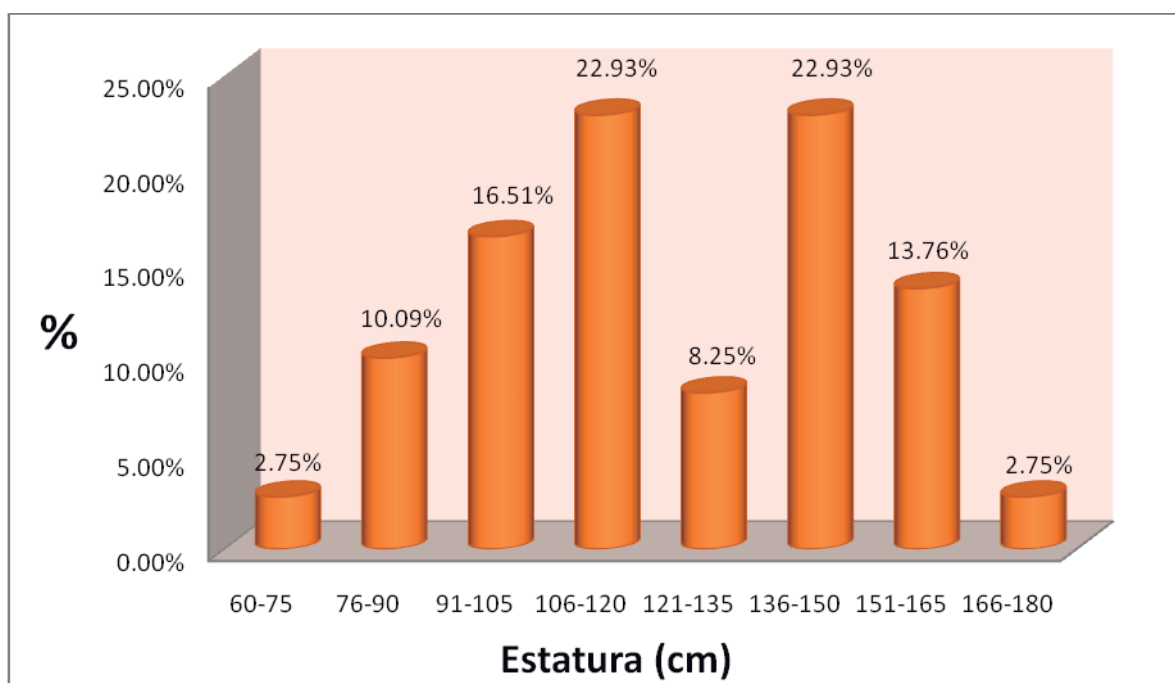
Peso de los pacientes que presentaron Reacción Adversa a Medicamentos Oncológicos en pediatría, del 31 de enero del 2007 al 18 de Agosto del 2008.



**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

Grafico 5

Distribución porcentual de acuerdo a los rangos de estatura señalados, del 31 de enero de 2007 al 18 de Agosto del 2008.



**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

Tabla 1

Medicamento que tuvo una mayor frecuencia en reacción adversa en los pacientes del Hospital Infantil de Morelia, del 31 de enero del 2007 al 18 de Agosto del 2008.

Medicamento	Frecuencia	Porcentaje
Vincristina	41	37.61%
Metotrexate	21	19.36%
Doxorrubicina Liposomal	17	15.59%
Citarabina, Etoposido, Cisplatino.	5 Cada uno	4.57% (3)= 13.76%
Teniposido	4	3.66%
Carboplatino	3	2.75%
Ac. Folinico, Desraxozano, Flocunozol, Adriamicina, Arabinocido, Ciclofosfamida, L-Asparaginasa, Mesna.	1 Cada uno	0.91% (8)= 7.28%
TOTAL	109	100%

**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

Tabla 2

Reacción Adversa que se presento con mayor frecuencia, del 31 de enero del 2007 al 18 de Agosto del 2008.

Reacción	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	31	12.06%
Mucositis Oral	23	8.94%
Nuetropenia	20	7.78%
Vomito	14	5.44%
Diarrea	12	4.66%
Pancitopenia	10	3.89%
Astenia	9	3.50%
Adinamia	8	3.11%
Nausea, Alopecia	7	2.72%
Tos, rash, edema facial, dolor abdominal, Neutropenia severa.	6	2.33%
Insuficiencia respiratoria, trombocitopenia.	5	1.94%
Calor, rubor facial, rinorrea hialina, cefalea	4	1.55%
Dolor precordial intenso, neutropenia profunda.	3	1.16%
Anemia, Hiporexia, Dolor faríngeo, colico, palidez de tegumentos, plaquetopenia, petequias, adinofagia, escalofrío,	2	0.77%
Otros	1	0.38%
TOTAL	257	100%

**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

Tabla 3

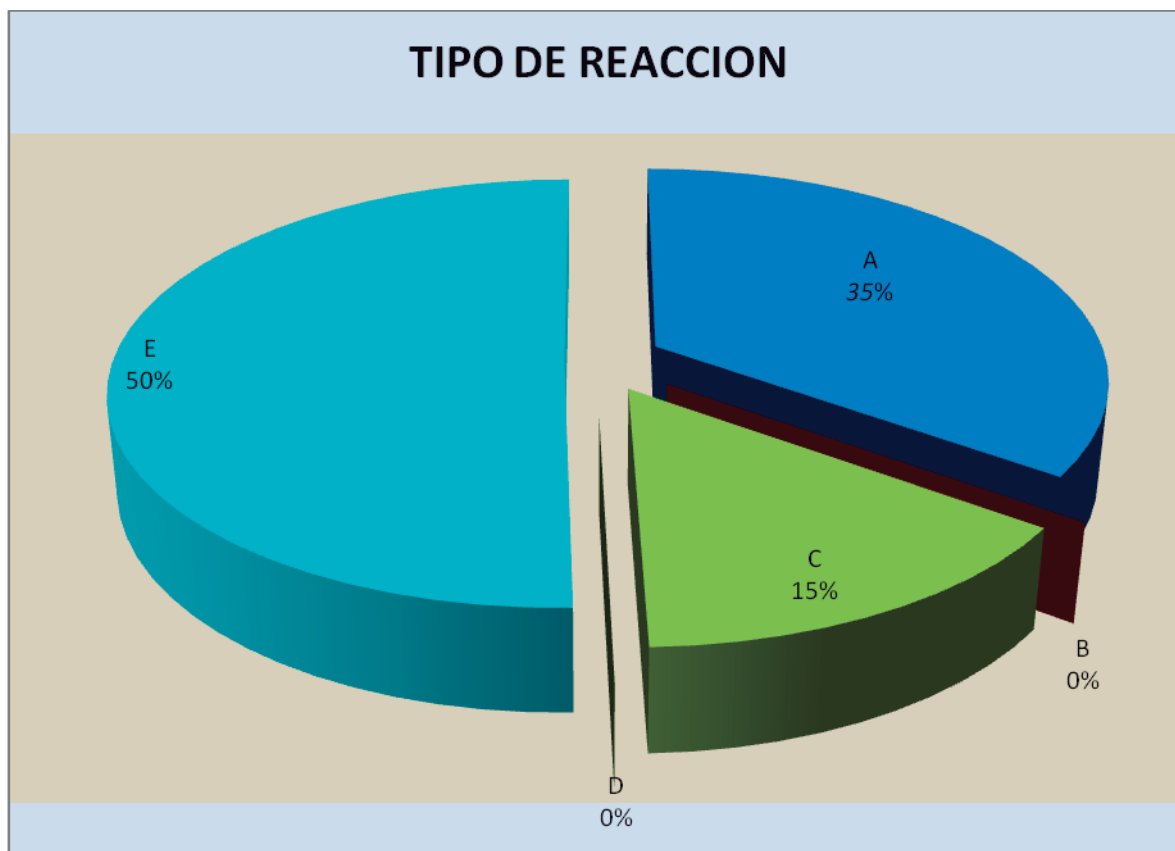
Clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo, del 31 de enero del 2007 al 18 de Agosto del 2008.

CLASIFICACION DE ALGORITMO DE NARANJO		FRECUENCIA
DUDOSA	<1	0
POSIBLE		17
1- 4		
PROBABLE		91
5-8		
DEFINITIVA		1
>9		

**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

GRAFICO 6

Tipo de Reacción Adversa que prevaleció en los pacientes, del 04 de Agosto del 2007 al 28 de Agosto del 2008.



**FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021
INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS,
Algoritmo de Naranjo.**

ANEXOS

ANEXO 1

ALGORITMO DE NARANJO	SI	NO	NS	Ptos
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?				
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el medicamento sospechoso?				
3. ¿La RA mejoro cuando se suspendió el medicamento o se administro un antagonista específico?				
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del medicamento?				
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?				
6. ¿Reapareció la RA cuando se administro un placebo?				
7. ¿Se detectó el medicamento en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?				
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?				
9. ¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?				
10. ¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?				
PUNTUACION TOTAL				

Puntuación: Definida: 9 ó más puntos. Probable: 5-8 puntos Posible: 1-4 puntos Dudosa: 0 ó inferior

Anexo 2.0



SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS



ANTES DE LLENAR EL FORMATO LEER CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

DEBERÁ LLENARSE EN LETRA DE MOLDE O A MÁQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SECRETARÍA DE SALUD

Nº DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No. DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)	FECHA:
--	-------------------------------	-----------------------------------	--------

I. DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Género		Estatura (cm)	Peso (kg)
	Año	Mes	Día	Años	Meses	F	M		

II. DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

Inicio de la reacción	Descripción del(los) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento
Año Mes Día		
Recuperado sin secuela Recuperado con secuela No recuperado Muerte - debido a la reacción adversa Muerte - el fármaco pudo haber contribuido Muerte - no relacionada al medicamento No se sabe		

III. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Fechas de la Administración Inicio AÑO MES DÍA Termino AÑO MES DÍA	Motivo de Prescripción
¿Se retiró el medicamento sospechoso? ☐ Si ☐ No ¿Disminuyó la reacción al suspender el medicamento? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? ☐ Si A Cuanto? ☐ No ¿Se cambió la Farmacoterapia? ☐ Si ¿A qué? ☐ No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe Si no se retiró el medicamento ¿Persistió la reacción? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe		

IV. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO			TERMINO			
			AÑO	MES	DÍA	AÑO	MES	DÍA	

* PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SIRVASE LLAMAR AL TELÉFONO 57-61-15-28 O FAX 119-57-61-14-45 EXT. 115, O ACUDIR A RÍO RHÍN No. 57, COL. CUAUHTÉMOC, C.P. 06500, MÉXICO D.F., A LA SEDE DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.

Anexo 2.1

V. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA. Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio

VI. PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

ÚNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		
Nombre y Dirección del Laboratorio Productor		Nombre y Dirección del Profesional
TELÉFONO:		TELÉFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el período estipulado? ☐ Sí ☐ No	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? ☐ Sí ☐ No
Origen y tipo del informe ☐ Inicial ☐ Seguimiento ☐ Estudio ☐ Literatura ☐ Profesional de la salud ☐ Paciente ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: ☐ Inicial ☐ Seguimiento Origen: ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO.

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

(LA INFORMACIÓN QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
 ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A LA SUBDIRECCIÓN EJECUTIVA DE FARMACOPEDIA Y FARMACOVIGILANCIA
 RIO RHIN No. 57, COL. CUAUHTÉMOC, DELEG. CUAUHTÉMOC, C.P. 06500, MÉXICO D.F.
 E-mail: farmacovigilancia@salud.gob.mx
 mcibecerni@salud.gob.mx

1- INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DE LA SOSPECHA RAMO EVENTO ADVERSO

- a) INICIALES DEL PACIENTE. Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b) FECHA DE NACIMIENTO. Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c) EDAD. En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas, informar la edad y género del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d) GÉNERO. Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e) ESTATURA. Indicar la estatura del paciente en cm.
 PESO. Indicar el peso del paciente en kg.

2- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA O EVENTO ADVERSO

- a) INICIO DE LA REACCIÓN. Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
- b) DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACIÓN. Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presunto que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas precísese el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falla de respuesta terapéutica a un medicamento debe comunicarse como una reacción adversa.
- c) CONSECUENCIAS DEL EVENTO. Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3- INFORMACIÓN DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a) Señalar en primer término el fármaco sospechoso: su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria; en pediatría indicar la dosis por kg, cc, peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.
- b) CONSIDERACIONES DEL EVENTO. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a) Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación, así como, la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

- a) Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo, etc.

6- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN.

- a) Para laboratorios productores.
 Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- b) Notificador Inicial.
 Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

BIBLIOGRAFIA

1. Farmacovigilancia Diane Pérez, Cuide su Salud Derechos Reservados © Comercio Mas, S.A. de C.V. 2004. <http://www.esmas.com/salud/home/avances/387254.html>
2. Fundació Institut Català de Farmacologia Última modificación: 10/5/2007 FICF© 1998 – 2007. http://www.icf.uab.es/farmavigila/presenta_e.htm.
3. INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS ISDB EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance – January 2005 Barnett, Helen, DTB (ISDB), United Kingdom Becker-Brüser, Wolfgang, Arznei-telegramm (ISDB), Germany Beermann, Björn, MPA (ISDB), Sweden <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/ISDB/Declaration.pdf>.
4. FARMACOVIGILANCIA Y REACCION ADVERSA Última actualización 12/08/2005 © Merck, Colombia <http://www.merck.com.co/mcsa/site/wmsp.nsf/vstRefConPorTit/Marco%20Te%C3%B3rico?opendocument>
5. Laboratorios LEO Pharma, S.A. Barcelona · España, Amaya Mendia, 30-03-2007 <http://www.leopharma.es/C1256AD9005120BB/adbd/9F239AF3969EC808C12571E200321A1E?OpenDocument>
6. UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA LABORATORIOS ELMOR S.A. Material revisado y aprobado por el Director Médico y Farmacéutico patrocinante de Laboratorios Elmor S.A. 2006. <http://www.laboratorioselmor.com.ve/seccion.asp?pid=29&sid=2989>
7. FARMACOVIGILANCIA SREVICIO DE SALUD ZACATECAS GOBIERNO DEL ESTADO, REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, AGOSTO DEL 2006 <http://www.saludzac.gob.mx/regulacion/farmaco.htm>
8. Sociedad Española de Farmacovigilancia Clínica (S e f c), farmacovigilancia Última actualización por AEMPS en Febrero de 2005 <http://www.se-fc.org/0400.php>
9. PROGRAMA UNIVERSITARIO DE FARMACOVIGILANCIA Farmacia- Enfermería- Medicina- Odontología. - Leopoldo Salvatierra Copyright © 2004 Página de Farmacovigilancia Última modificación: 16 de Febrero de 2004 <http://www.ciimet.org/farmacovigilancia/introduccion.html>
10. Farmacovigilancia J. Leticia Rodríguez Betancourt, José Luis García Vigil, Carmen Giral Barnés, David Hernández Santill Luis Jasso Gutiérrez Aceptado: 21 de noviembre de 2003 Versión definitiva: 31 de octubre de 2003 <http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/86901604-CECE-491C-82BD-AE58C4A273CF/0/2004rm4204farmacovigilancia.pdf>

11. 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 No.425; 1969.
12. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting and running a pharmacovigilance centre. Uppsala, Sweden: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2000.
13. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2002.
14. Boussel P, Bonnemain H, BovÈ J. History of pharmacy and pharmaceutical industry. Paris, France: Aslepios Press; 1982.
15. Erill S. Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas de los medicamentos. En: Laporte J, Salvà JA, editores. Avances en terapéutica 5. Barcelona, España: Salvat Editores; 1974. p. 124-148.
16. Cartwright FF. Disease and history. New York, USA: Barnes and Noble Books; 1991.
17. Lindquist AM. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2003.
18. Becerril MM, Díaz MA, Bondani GA. Introducción a la farmacovigilancia. México: SSA; 1995.
19. Farmacovigilancia APROSS “Programa de Farmacovigilancia” 2005 luis.alesso <http://rocyt.cba.gov.ar/imagenes/fotos/programafv.doc>
20. GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA PARA EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Guía elaborada por: ASOCIACIÓN MEXICANA DE FARMACOVIGILANCIA Presidente: Dra. Cecilia Calderón http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmaco/Guia_estudios_clinicos_1_1_.pdf
21. World Health Organization. Technical Report Nr. 498. Geneva: The organization; 1972.
22. Strom B. Pharmacoepidemiology. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons; 1994.
23. Decreto sobre funciones del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA - Decreto 1290 de 1994 (Jun 22).
24. farmacovigilancia WALTER VASEN, ROXANA M. L. FIORENTINO Comité de Farmacovigilancia y Servicio de Emergencias, Hospital Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires MEDICINA (Buenos Aires) 2006; 66: 257-262

25. Strong LB. What is Pharmacoepidemiology? In: Strong BL: Pharmacoepidemiology. Ed., N York, J Wiley & Sons, 1995, p3-14.
26. Geiling EMK, Cannon PR. Pathogenic effects of elixir of sulfonamide (diethylene glycol) poisoning. JAMA 1938;111: 919-26.
27. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloranphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 1969; 208: 2045-50.
28. Meyler L: Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier,1952.
29. Erslev AJ, Winrobe NN. Detection and prevention of drug induced blood dyscrasias. JAMA 1962; 181: 114-9.
30. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of surveillance. JAMA 1964; 188: 976-83.
31. Miller RR, Greenblatt DJ. Drug Effects in Hospitalized Patients. New York: Wiley, 1976.
32. Lenz W. Malformations caused by drugs in pregnancy. Am J Dis Child 1966; 112: 99-106.
33. Wardell WM. Therapeutic implications of the drug lag. Clin Pharmacol Ther 1974; 15: 73-96.
34. Herbst AL, Ulferder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-81.
35. Wright P. Untoward effects associated with practolol administration: Oculocutaneous syndrome. Br Med J 1975; 1: 595-8.
36. Ticrynafen recalled.(editorial) FDA Drug Bull 1980; 10:3-4.
37. Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. Br Med J 1977; 1: 1500-5.
38. Committee on Safety of Medicines. Osmosin (Controlled release indomethacin). London: Committee on Safety of Medicines, Current Problems N° 11, 1983.
39. Abrazos Asociación de Familias de Niños Oncológicos - Asoc. Civil Tratamiento del cáncer Elizabeth Kübler-Ros Monday, April 30, 2007<http://asociaciondefamiliasabrazos.blogspot.com/2007/04/tratamiento-del-cancer.html>
40. IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS A TRAVÉS DEL SISTEMA DE CODIFICACIÓN CMBD DEL

HOSPITAL SON DURETA. Autores: Víctor Muro Pascual* Itziar Martínez-López**, Francesc Puigventós* Centre de Farmacovigilància de les Illes Balears. Servei de Farmacia Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca. Febrero 2003. <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/FARMACOVIGEstudioCMBD.doc>

41.. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas Importance of active retrieval in adverse drug reactions detection. Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas . Seguin Farmacoter 2004; 2(1): 24-28. http://www.farmacare.com/revista/n_4/024-028.pdf

42. Duarte J., Ruano J., Calderón C. Neuroblastoma. Oncología Médico Quirúrgica Pediátrica Editorial McGraw Hill interamericana editores S.A. 2001; 20: 186-201.

43. López-Ibor B, Moreno L. Tumores de la cresta neural. En Hematología y Oncología Pediátricas. Madero López L. y Muñoz Villa A. (eds). 1997; 501-520.

44. Parra R. y García C. Caso clínico-radiológico para diagnóstico. Rev. Chil. Ped 2000; 71(4): 347-349. ISSN 0370-4106. [Citado 10 de Julio 2006] Disponible en internet: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

45. Pose G. Estudio de las imágenes en el diagnóstico del cáncer infantil. Rev. chil. ped. 2001; 72(2) 150-153. ISSN 0370-4106. [Citado 10 de Julio 2006] Disponible en internet: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es

46. Protocolo Nacional Neuroblastoma 1998. PINDA CHILE.

47. Rostion C.G., Jáuregui L. Neuroblastoma: Forma de presentación y probabilidad de resección quirúrgica. Rev. Ped. Elec. 2005, Vol 2, N° 2. ISSN 0718-0918 [Citado 10 de Julio 2006] Disponible en internet: <http://www.revistapediatria.cl/vol2num2/11.htm>

