

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**



**TESIS:**

**“FARMACOVIGILANCIA EN MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS  
APLICADOS A NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EN  
EL PERIODO ENERO 2012 - DICIEMBRE 2012”**

Que presenta:

Lluvia Sellenne Reyes Gabriel

**Para obtener el Título de:**

**Química Farmacobióloga**

Asesor:

Ramón Camacho Delgado.

Maestro en Educación Médica

Morelia, Michoacán octubre 2013

## ÍNDICE

| CONTENIDO                           | PÀGINA |
|-------------------------------------|--------|
| I. ANTECEDENTES.....                | 01     |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 15     |
| III. JUSTIFICACIÓN.....             | 17     |
| IV. HIPÓTESIS.....                  | 20     |
| V. OBJETIVOS.....                   | 22     |
| VI. METODOLOGÍA.....                | 25     |
| VII. RESULTADOS.....                | 29     |
| VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....   | 33     |
| IX. CONCLUSIONES.....               | 37     |
| X. TABLAS Y FIGURAS.....            | 40     |
| XI. ANEXOS.....                     | 52     |
| XII. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.....    | 57     |

*“Los males que sufrimos son curables  
y si queremos librarnos de ellos, la  
naturaleza nos ayuda ya que hemos  
nacido para estar sanos”*

*Lucius Annaeus*

**DEDICATORIAS:****A DIOS:**

Por nunca dejarme sola, permitirme tener una hermosa familia, guiarme por donde él ha creído conveniente, por permitirme conocer y rodearme de personas maravillosas.

**A MI PAPÁ:**

Por ser mi inspiración, por haberme dejado cosas buenas, haberme querido, protegido, cuidado, darme buenos valores, tener tan buen corazón, enseñarme a ser valiente, por regalarme la mirada más linda que he visto, dejarme compartir contigo tan bonitos momentos, te extraño mucho, si me ves, espero que estés orgulloso de mí, te adoro.

**A MI MAMÁ:** Por ser la mujer más valiente que conozco, compartir conmigo tan buenos y malos momentos, ser mi mejor amiga, mi mamá, quererme tanto, apoyarme siempre, darme ánimos y no dejarme rendir nunca, no sé qué haría sin ti, eres el amor de mi vida.

**A MIS HERMANAS BRISSA, GEMMA Y RUBY:** Por ser mi motivación, mi razón de vivir, ser tan valientes, y aunque ustedes no lo sepan me dan una fortaleza tan grande, que sin ustedes yo no sería nada, las amo y quiero darles lo mejor de mí siempre.

**A MI ADORABLE ABUELITO SALVADOR:** Por estar siempre conmigo, preocuparte por nosotras querernos tanto, ser mi gran papá, darme tan buenos consejos, los cuales procuro seguir tal cual, no quiero hacer nada que te entristezca, porque con sólo mirarme me dices tantas cosas que nunca quiero fallarte, gracias por todo.

**AGRADECIMIENTOS:**

**A MI ASESOR:** Por ayudarme tanto, tenerme paciencia, ser una gran motivación, si no hubiera aparecido usted en mi vida no sé qué sería de mí, es como un ángel, pues la función de los ángeles es ser mensajeros de Dios comunicarse con los mortales, aconsejarlos y guiarlos por el camino de la bondad y la paz, y con su gran ejemplo y apoyo, qué más puedo pedir, muchas gracias Doctor, lo estimo demasiado.

**A MIS TÍOS SALVADOR, ROSARIO, MIS PRIMOS SALVADOR, PAULA Y ERICK:** Gracias por apoyarnos tanto, porque cuando nos ha sucedido cosas desagradables han estado con nosotras, nunca nos han dejado solas, y siempre están al pendiente, les estoy infinitamente agradecida, gracias por todo, los quiero mucho.

**A MI ABUELITA CONSUELO:** Muchas gracias por apoyarme chulita, y ser conmigo una abuelita tan linda.

**A MIS TÍOS MARTIN Y RUFINA:** Gracias por estar al pendiente siempre, y ser tan lindos con nosotras.

**A MIS AMIGOS:** Gracias por motivarme, darme mis jalones de orejas cuando ando en mis fases depresivas y siento que ya no puedo seguir, estar conmigo en los momentos que más los he necesitado: Vero, Jorge, Eric, Norma, Ibeth, Claudia, Brenda, Piña, prima Kary , Contadora Angélica Gutiérrez, la puedo incluir entre mis amigos , un angelito al que tuve el privilegio de conocer. Les por su agradezco su apoyo incondicional, consejos, el gran apoyo que me han dado, excelentes personas todos ustedes, los quiero mucho.

**A MIS COMPAÑEROS DEL HOSPITAL INFANTIL:** Muchas gracias Gina por el gran apoyo, compañerismo, consejos y ayudarme a evitarme regaños, un gustazo haberla conocido a usted y a Willy ♦, Dra. Lulú aunque es poco el tiempo gracias por su apoyo, me cayó muy bien. Dr. Primo Cruz Borja, gracias por tomar de su tiempo y apoyarme con los reportes de Reacción Adversa, Químico Fernando Soria gracias por sus consejos y amistad, Química Mony le agradezco el brindarme su apoyo, amistad y ser tan buena persona conmigo, Rosita gracias por tu amistad y compañerismo, Dr. Misael Herrejón gracias por tomarme en cuenta y transmitirme sus conocimientos, un honor acompañarlo pase de visita a usted al Dr. Eloy Pérez, y la Dra. Silvia Chávez. A las enfermeras Tere García y Ángeles Orduña que hacen una gran labor y me transmitieron de su sabiduría. Gracias a todos por su compañerismo.

Un agradecimiento especial Al Consejo Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación de Michoacán CECTI por apoyarme para poder realizar y llevar a cabo ésta investigación, por seguir impulsando y motivando a jóvenes emprendedores con deseos de superarse, así como a la licenciada Markevich Maazel Olivera Mora por guiarme y orientarme durante éste proceso.

A mis revisores muchas gracias por prestarme parte de su tiempo, su amabilidad y disposición.

**INDICE DE ABREVIATURAS**

- 1. Reacción Adversa .....RA**
- 2. Federación Nacional de Drogas y Alimentos..... FDA**
- 3. Efectos Adversos..... EA**
- 4. Organización Mundial de la Salud .....OMS**
- 5. Farmacovigilancia..... FV**
- 6. Centro Nacional de Farmacovigilancia..... CNFV**
- 7. Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios.....COFEPRIS**
- 8. Centro Nacional de Farmacovigilancia..... CNFV**
- 9. Reacción Adversa a Medicamento.....RAM**

**INDICE DE FIGURAS**

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Distribución porcentual de RAM de acuerdo al sexo.....</b>                        | <b>41</b> |
| <b>Distribución de frecuencia de RAM de acuerdo al grupo de edades.....</b>          | <b>42</b> |
| <b>Distribución de frecuencia de RAM de acuerdo al peso.....</b>                     | <b>43</b> |
| <b>Distribución de frecuencia de RAM de acuerdo a la talla.....</b>                  | <b>44</b> |
| <b>Distribución de frecuencia de RAM de acuerdo al diagnóstico.....</b>              | <b>45</b> |
| <b>Distribución de frecuencia de Medicamentos causantes de RAM.....</b>              | <b>46</b> |
| <b>Distribución de frecuencia de toxicidad hematológica debido a RAM.....</b>        | <b>47</b> |
| <b>Distribución de frecuencia de toxicidad gastrointestinal debido a RAM.....</b>    | <b>48</b> |
| <b>Distribución de incremento en días de estancia hospitalaria debido a RAM.....</b> | <b>50</b> |
| <b>Clasificación de causalidad de RAM.....</b>                                       | <b>51</b> |



## **RESUMEN**

Los propósitos específicos de la farmacovigilancia son mejorar el cuidado y seguridad del paciente en relación al uso de medicamentos en las intervenciones medicas, mejorar la salud publica respecto al uso de medicamentos, promoviendo su seguridad, racionalidad y mayor efectividad, promover el entendimiento, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su comunicación efectiva a la comunidad. El objetivo de esta tesis es estimar la incidencia y frecuencia de reacciones adversas de los medicamentos oncologicos, prevenir y minimizar estos efectos y apoyar el uso racional de los medicamentos.

## **ABSTRACT**

The specific aims of pharmacovigilance are : improve patient care and safety in relation to the use of medicines and all medical intervensions, promote public healt relation to the use of of medicines, contribute to the assessment of benefit, harm, effectiveness and risk of medicines, encouraging their safe, rational and more effective communication to the public. The aim of his thesis is estimate the incidence and frequency of adverse oncological drug reactions, to prevent or to minimize this effects and support the rational use of drugs.

**Palabras claves:** farmacovigilancia, medicamentos oncológicos, reacción adversa a medicamento

**Key words:** pharmacovigilance, oncological drug, drug adverse reaction.

# ANTECEDENTES

*"Los medicamento solo pueden curar enfermedades curables"*  
*Proverbio chino*

## I. ANTECEDENTES

En el devenir del tiempo, el hombre en su lucha incesante contra la enfermedad ha logrado avances importantes en el tratamiento de un sin número de patologías; entre sus principales herramientas destacan los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma. El primer testimonio formal que se tiene de los efectos indeseables data del siglo XVI, cuando Paracelso expresó:

“Todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”<sup>1</sup>

El fármaco selectivo que produce sólo un efecto terapéutico sin otra manifestación no existe; cualquier medicamento produce un efecto benéfico y varios colaterales. En junio de 1848, Hannah Greener de 15 años de edad, residente en el Nordeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, The Lancet convocó una comisión, formada por médicos en Bretaña para reportar las muertes relacionadas con la anestesia. Estos hallazgos fueron subsecuentemente publicados en la revista de 1893. Así, el predecesor de un sistema de reporte espontáneo para una supuesta reacción adversa (RA) fue establecido al menos por un tiempo. En 1906, La Federación Nacional de Drogas y Alimentos (FDA) fue aprobada, este acto requirió que las drogas fueran puras y libres de contaminación pero no tenía requerimientos de eficacia.<sup>1,2,3</sup>

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. En los años 30 y 40, con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inició la “era de la terapéutica farmacológica”, desde entonces ya se

conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos (EA), ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos pero fue en esta época cuando ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En Estados Unidos se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes; en Francia ocurrió algo similar con más de 100 muertes con stalinon, un compuesto orgánico de estaño para tratar forúnculos. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos. Sin embargo, 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. 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<sup>3,4,5</sup>

Durante el periodo de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron un número creciente de niños con deformaciones en las que las extremidades semejabán a las de las focas, por lo que esta patología recibió el nombre de focomelia, caracterizada por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de la cintura escapular y pelviana. Este mismo fenómeno se presentó en otros países como Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica. Derivado del análisis cuidadoso de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de talidomida introducida en el mercado en 1956 como un fármaco con efectos sedativos para tratar los vómitos matinales durante el embarazo. Pocos años más tarde se retiró del mercado al comprobarse su gran poder teratógeno, tan impresionante que alcanzaba una sola dosis administrada durante los días 35 a 49 desde la fecha de

la última menstruación para generar malformaciones en el recién nacido. Estas consistían, en su mayoría, en defectos en las extremidades, orejas, ojos y tracto gastrointestinal. Se estima que alrededor de 10.000 recién nacidos fueron afectados. Tras 2 años de experimentación en monos, ratas, conejas y perras embarazadas, la compañía Chemie Grunenthal presentó los informes del fármaco ante las autoridades alemanas como inocuo y sin efectos secundarios, por lo que fue aprobado en tratamiento en seres humanos, inicialmente se ensayó como antiepiléptico sin que se demostrara su eficacia. Después se utilizó en ensayos clínicos como antihistamínico para alergias, en las cuales resultó un fracaso y posteriormente se descubrió su capacidad como sedante, este medicamento se vendía sin receta; el argumento era que poseía ventajas sobre los barbitúricos tales como un amplio margen de seguridad y no causar adicción. La epidemia puso de manifiesto la ineficacia de los estudios clínicos para identificar todos los efectos indeseables de los medicamentos, lo que se explica por el número reducido de sujetos participantes en ellos; la ausencia de mujeres, niños y ancianos como sujetos de la investigación; su realización bajo condiciones controladas y la duración de los mismos; situaciones todas muy diferentes a las presentadas una vez que el medicamento es comercializado. Luego de ésta historia nefasta el medicamento continuó utilizándose en forma restringida para tratamiento de eritema nodoso en lepra, diagnóstico para el cual fue aprobado por la FDA en 1998. En los últimos años está siendo activamente investigado por sus propiedades antiangiogénicas e inmunomoduladoras en distintas patologías, entre ellas el mieloma múltiple en pacientes previamente tratados, con recaídas o resistentes y actualmente, también en aquellos recientemente diagnosticados.<sup>5,6</sup>

Ante la desafortunada situación de la talidomida en los años 60, en 1962 la OMS elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se constituyó en 1963, en el Reino Unido, el *Committee on Safety of Drugs*. En 1964, la OMS solicitó a sus estados miembros, que establecieran sus propios sistemas de registro sobre los efectos indeseables de los medicamentos. Además, consideró establecer un centro internacional con su

respectivo programa, encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales. Lo anterior, consiste en sistematizar las observaciones de un gran número de personas que los reciben.  
2,6,7,8

Después de varias asambleas de la Organización Mundial de la Salud, llevadas a cabo entre 1966 y 1967, finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos cuyo financiamiento corrió a cargo del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica, mientras que la selección del personal fue realizada por la misma Organización Mundial de la Salud; en el proyecto inicial participaron diez países. La sede se ubicó por vez primera en Alexandría, Virginia, Estados Unidos de Norteamérica. El Director General de la OMS, dentro del marco de la Vigésima Segunda Reunión Mundial de Salud, estableció: El objetivo principal del monitoreo de los medicamentos en lo relacionado a las reacciones adversas es definir lo antes posible la capacidad de un fármaco de producir efectos indeseables. Como resultado de la evaluación del programa piloto, la OMS 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 diseñó el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las RA y finalmente, se definió qué es una RA. 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.<sup>1,2,8,9</sup>

La Secretaría de Salud de México es el órgano Rector del Programa Permanente de Farmacovigilancia (FV), es quien establece las políticas y define los requerimientos en todo el país a través de los Centros Estatales de Farmacovigilancia. La FV en México comenzó en 1989 pero fue hasta el mes de

julio de 1998 que México se integró al programa Internacional de FV coordinado por la OMS y su centro colaborador en Uppsala Suecia.<sup>10</sup>

A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (RAM), vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del riesgo sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos. El propósito del CNFV es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la industria química farmacéutica. Este centro le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de reacciones Adversas en Uppsala , Suecia.<sup>2, 11</sup>

Desde mediados de los noventa la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas, a la fecha un total 17 países de América Latina participan en el programa del centro de monitorización de Uppsala, mientras Canadá, Estados Unidos, y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización de medicamentos desde sus inicios (1968).

La mayoría de países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas. La contribución de América Latina a la FV ha sido documentada recientemente.<sup>1,10</sup>

La epidemiología es el estudio de las variables o factores que condicionan la salud y la enfermedad de las poblaciones humanas. La farmacoepidemiología es definida por la OMS como "la aplicación del conocimiento de la epidemiología, sus métodos y su razonamiento, al estudio de los efectos benéficos y adversos, y el uso de los medicamentos, en poblaciones humanas. La farmacoepidemiología es

una rama nueva de la farmacología, con conceptos, métodos y aplicaciones que han contribuido al mejoramiento del cuidado de la salud de las poblaciones.<sup>2,4,12</sup>

Se le llama **Farmacovigilancia**, a “la 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 nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002) . Se define como Evento Adverso como un acontecimiento adverso que experimenta un paciente y no es deseado en general o en el marco de la enfermedad (Finney, 1965)<sup>1,2,11,13,14</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una **reacción adversa** como toda respuesta al fármaco que es efecto y no deseada, se presenta tras la administración de un fármaco a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para diagnóstico, profilaxis o terapéutica o para modificar cualquier función biológica. Se excluyen por lo tanto las sobredosificaciones ya sean accidentales o con intención suicida. El término Reacción Adversa implica una relación causal con el fármaco.<sup>13</sup>

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable. Cuando se intenta usar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero debe demostrarse la eficacia e inocuidad del mismo. Para ello, se hacen investigaciones preclínicas y clínicas.<sup>1,2, 11,13, 14,15</sup>

En las investigaciones **preclínicas** se administra la sustancia en estudio a diferentes animales de experimentación, durante un lapso prolongado, bajo condiciones estandarizadas, y se evalúan posibles daños histopatológicos, fisiológicos, bioquímicos, electrofisiológicos, y otros. Si se supera esta etapa, se



pasa a la **investigación clínica**, la cual se ejecuta en humanos y comprende cuatro fases cuidadosamente planeadas, las tres primeras tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta se inicia una vez que el fármaco ha sido aprobado para ser usado en terapéutica. El estudio clínico previo a la comercialización de un nuevo fármaco ( fases I, II Y III ) ofrece una idea bastante clara de eficacia del nuevo producto en indicaciones precisas, los estudios posteriores a la comercialización ( fase IV) tienden más a centrar sus objetivos en los efectos indeseables de los medicamentos)<sup>12, 14,15, 16</sup>

### **Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.**

- Se han dividido las Reacciones Adversas en dos clases básicas: tipo A y tipo B (Rawlins y Thompson, 1977).

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reacciones Tipo A (augmented)</b>      | Se pueden predecir farmacológicamente por la actividad conocida por el fármaco (sequedad de boca asociada con la acción anticolinérgica de antidepresivos tricíclicos); son habituales, dependen de la dosis, en general no son clínicamente graves y producen una mortalidad bastante baja. |
| <b>Reacciones tipo B (bizarre, raras)</b> | Son impredecibles, poco frecuentes, no dependen de la dosis, suelen ser clínicamente graves, producen un mortalidad alta y se deben a una hipersensibilidad o mecanismo idiosincrásico (agranulocitosis asociada al tratamiento con betalactámicos). <sup>2, 15</sup>                        |

- Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica ( severidad) en :

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leves</b>     | Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Moderadas</b> | Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere del tratamiento farmacológico y puede o no requerir de la suspensión del medicamento.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Graves</b>    | Cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis en un medicamento que ocasione lo siguiente:<br>Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente<br>Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia Hospitalaria<br>Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa<br>Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido |
| <b>Letal</b>     | Contribuye directa o indirectamente a la muerte <sup>14,15</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

El algoritmo de Naranjo y col. que data de 1981 es uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM (anexo 1). El mismo utiliza diez (10) preguntas, a las respuestas se les asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma:

- Posible: 1-4
- Probable: 5-8
- Cierta: 9 o más
- Puntaje máximo posible: 13

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cierta</b>   | Consiste en un evento con clara relación temporal y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente prueba de re exposición positiva o confirmación de laboratorio |
| <b>Probable</b> | Reacciones con clara relación de asociación temporal y mejora tras la suspensión del medicamento.                                                                                                                                                                                         |
| <b>Posible</b>  | Relación de asociación temporal menos clara y existen otras etiologías posibles                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Dudosa</b>   | Existen otros factores más fuertes relacionados con la presencia de la reacción, lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías                                                          |

|                                     |                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | concomitantes o a la administración de otros medicamentos                                                                                                                                       |
| <b>Condicional/Inclasificable.</b>  | Debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.                                                                                                 |
| <b>No evaluable/Inclasificable.</b> | No hay elementos para evaluar la causalidad de la RAM debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado <sup>2,15,17</sup> |

Con el objeto de investigar el comportamiento del medicamento luego de que su uso es aprobado por la autoridad sanitaria, muchos países han creado Sistemas de FV destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las RAM, recomendando las medidas que deben adoptarse. La Secretaria de Salud en México es el Órgano Rector del Programa de Farmacovigilancia; es quien establece las políticas y define los requerimientos en todo el país a través de los centros estatales de FV. Respecto a los programas de FV a nivel hospitalario en México, la información es muy poca y la revisión de literatura nacional no indica actividades de FV en la mayoría de hospitales del país. La necesidad de establecer un programa de FV, radica en la obligación evidente de velar por la seguridad de la terapéutica farmacológica, además de buscar su mayor eficacia y el hecho real de determinadas RA a medicamentos que no pueden detectarse ni en los estudios preclínicos en animales, ni en ensayos clínicos de fase II y III..<sup>2,10,14, 18</sup>

A nivel mundial, la enfermedad oncológica del niño se diagnostica en 15 o 16 casos por cada 10,000 menores de 15 años. La mortalidad aproximada en general es de 3.6 a 3.8 por cada 10,000 habitantes.<sup>24, 18</sup>

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños de 5 a 15 años a nivel nacional, ocupando en éste momento en Michoacán la tercer causa de muerte en los menores de 18 años después de accidentes e infecciones respiratorias. En México

la edad de mayor incidencia se encuentra entre los 4 y 9 años de edad, en general hay una mayor incidencia en el sexo masculino. El cáncer más común en la edad pediátrica es la leucemia linfoblástica aguda (34 %), linfomas (19 %), SNC (16%), retinoblastomas (9%), osteosarcoma (7%), tumor de Willms (5 %) , debido a la aparición de nuevos y mejores medicamentos quimioterapéuticos y la prevención de los Efectos Secundarios a los mismos de ser enfermedades mortales ahora se consideran altamente curables.<sup>19,20,21</sup>

A finales de la Segunda Guerra Mundial, un barco de guerra estadounidense que transportaba varias toneladas de gas mostaza sufrió un ataque, a consecuencia del cual murieron varias personas; los oficiales médicos notaron que los sobrevivientes tuvieron una notoria disminución de glóbulos blancos, Se concluyó que un agente que daña los leucocitos, que se distinguen por su rápido crecimiento también podría atacar las células cancerosas, una vez concluido el conflicto bélico, los farmacólogos Louis S. Goodman y Alfred Gilman fueron reclutados por el departamento de Defensa de los Estados Unidos para investigar el potencial curativo de las armas químicas en la medicina. Autopsias y otros estudios en personas expuestas al gas mostaza, revelaron una profunda disminución de la linfa. Goodman y Gilman razonaron que éste agente podría ser usado en el tratamiento del linfoma dado que se trata de un tumor formado por células linfáticas. Después de varios experimentos en animales y gracias a la colaboración del cirujano de tórax Gustav Linskog inyectaron un agente derivado, la mustina, el prototipo de la quimioterapia anticancerígena por gas mostaza en pacientes con Linfoma no Hodgkin. Observaron una dramática reducción en la masa tumoral de los pacientes, a pesar de que este efecto duró muy pocas semanas fue el primer paso en la demostración de que el cáncer podía ser tratado con agentes farmacológicos.<sup>22</sup>

Antimetabolitos: Inmediatamente después de la Segunda Guerra Mundial en 1947 en el Departamento de Patología del Hospital Infantil de Boston, Sídney Farber se dedicó a estudiar los efectos estimulantes del ácido fólico en la medula ósea en niños con leucemia, en éste momento se desconocía la importancia vital que tenía

el ácido fólico en la división celular, agente que parecía estimular la proliferación de células de leucemia linfoblástica aguda, su experimento en 1946 había resultado contraproducente pues aceleró la muerte de dos de sus pacientes. Farber continuó con sus estudios y ésta vez dedujo que si el ácido fólico estimula la proliferación de las células cancerosas debía probar con una droga antagonista del mismo, un antifolato. Farber uso metabolitos análogos, estos fueron la aminopterina y luego ametopterina (hoy metotrexato) que eran antagónicos del ácido fólico y bloqueaban la función de las enzimas que requerían metabolitos. Cuando en 1948 se administraron a sus pacientes pediátricos, éstos agentes se convirtieron en las primeras drogas que indujeron la remisión en niños con leucemia linfoblástica aguda. La remisión fue breve pero el principio había quedado establecido: los antimetabolitos suprimían la proliferación de las células malignas, de esta forma podían restablecer el funcionamiento normal de la médula ósea.<sup>22,23</sup>

En la actualidad los fármacos anticancerosos tienden a utilizarse en una fase más temprana del tratamiento a menudo junto con radiación o cirugía. En la población tumoral más amplia es posible detectar células farmacorresistentes, si se les expone a un solo agente quimioterapéutico en dosis bajas.

Muchos de los agentes citotóxicos más potentes actúan en fases específicas del ciclo celular, actúan solo contra células que están en proceso de división. Casi todos los antineoplásicos actúan de manera específica en procesos como la síntesis de DNA o dañan la integridad de dicho ácido nucleico<sup>24,28,29,30</sup>

**Clasificación de los fármacos antineoplásicos:**

| <b>Clase</b>            | <b>Tipo de agente</b>                                                                                                                                 |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agentes de aquilación   | -Mostazas nitrogenadas, etileniminas y metilmelaminas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, triazenos                                                      |
| Antimetabolitos         | Análogos del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores similares                                                         |
| Productos naturales     | Antibióticos, enzimas, modificadores de respuestas biológicas.                                                                                        |
| Agentes diversos        | Platinos, antracendiona, urea sustitutiva.                                                                                                            |
| Hormonas y antagonistas | Corticosteroides suprarrenales, progestágenos, estrógenos, antiestrógeno, andrógenos, antiandrógenos, análogo de hormona liberadora de gonadotropina. |

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*“Casi todos los hombres mueren de sus medicina, no de sus enfermedades”  
Joan Batiste*



## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El programa de farmacovigilancia en los hospitales es necesario e indispensable especialmente en el área de oncología, ya que en la actualidad los avances científicos son extremadamente rápidos en la elaboración de los fármacos, lo que expone a los pacientes a presentar reacciones adversas a medicamentos, que pueden ir desde leves y transitorios hasta ser tan graves que conduzcan al paciente hasta la muerte.

# JUSTIFICACIÓN

*"Los medicamentos son venenos útiles"*  
James W, Black

### III. JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto en que algunos países figuran entre las diez causas principales de mortalidad. Las RAM afectan la calidad de vida del paciente, son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, de estudios y otros tratamientos que ocasionan un gasto adicional a los sistemas de salud, aumentan los costos de asistencia, imitan enfermedades y dificultan el diagnóstico.<sup>1, 2,3 ,7, 9,14,19</sup>

Las RAM han llegado a ser reconocidas como una causa importante de hospitalizaciones, con una proporción que varía entre 0.9 y 28%, de entre 1.5 y 43.5 % en casos intrahospitalarios, una incidencia en población general de 3.2 %; las reacciones adversas a medicamentos son responsables de un número importante de muertes tantas como 140.000 por año en los Estados Unidos, 2% a 12% de todas a muertes hospitalarias y de un significativo aumento de costos de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes preclínicos, medicamentos y costos indirectos.<sup>20,24</sup>

En el Hospital Infantil de Morelia se reportaron un total de 109 Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos durante el periodo de enero de 2007 a agosto de 2008, siendo más afectado el sexo femenino (51.8 %), el fármaco que ocasionó mayor número de causalidad fue la vincristina (37.6 %), seguido de metotrexato (19.2 %), doxorubicina liposomal (15.5 %), ocasionando principalmente fiebre (12.06 %), mucositis (8.94%) y neutropenia (7.78%).<sup>25</sup>

En el periodo de agosto de 2009 a julio de 2010 se reportaron 90 casos de pacientes con Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos, siendo más afectado el sexo masculino (63 %), el fármaco con mayor frecuencia de Reacciones Adversas fue el metotrexato (38.8%), seguido del etopósido (11.11%), la vincristina

y doxorubicina liposomal presentaron la misma frecuencia (10 %), ocasionando principalmente fiebre (21.22%), neutropenia (19.81%), mucositis (11.32 %).<sup>26</sup>

En México en el año 2009 se reportaron 26,640 notificaciones de sospechas de reacción adversa de las cuales 24,806 correspondían a medicamentos, 1764 a vacunas y 70 a dispositivos médicos. Datos de la OMS indican que en México existen 200 notificaciones por millón de habitantes de manera anual.<sup>14</sup>

El objetivo principal de la farmacovigilancia es la detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas, detectar el aumento de la frecuencia de una reacción adversa ya conocida, identificar los factores de riesgo y difundir la información para lograr una mejor regulación en la prescripción de los medicamentos, de ésta manera anhelamos tener un uso más racional de los medicamentos, evaluar y comunicar los riesgos y beneficios de los mismos, difundir esta información a la comunidad científica y a la población en general. La monitorización de RAMs disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, mejora el cuidado individual del paciente, además, mediante la notificación de RAM raras e inusuales, se aumenta el conocimiento de cada medicamento, mejorando las decisiones futuras en pacientes

2, 7, 14, 18.

# HIPOTESIS

*“El origen de la preocupación por las consecuencias sociales del uso de los medicamentos es tan antiguo como los medicamentos”*  
Hipócrates

#### **IV. HIPÓTESIS**

El metotrexato es el fármaco que ocasiona mayor número de reacciones adversas a medicamentos.

# OBJETIVOS

*"Que tu alimento sea tu medicina"*  
*Hipócrates*

## **V. OBJETIVO GENERAL**

Conocer los fármacos que causan Reacciones Adversas a los Medicamentos en el Servicio de Oncología Pediátrica, en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.



## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la distribución de RAM según las variables universales.
- Identificar la frecuencia de RAM en el servicio de oncología pediátrica manifestaciones clínicas y afecciones de laboratorio ocasionadas por dicho medicamento.
- Relacionar la causalidad de las RAM en base al Algoritmo de Naranjo y col.
- Cuantificar los días de estancia hospitalaria incrementados debido a la RAM.
- Estimar la toxicidad de los fármacos

# METODOLOGÍA

*“Que la comida sea tu alimento y el alimento tu medicina”  
Hipócrates*

## VI. METODOLOGÍA

El estudio se llevó a cabo de forma prospectiva, transversal, descriptiva.

El universo estuvo integrado por todos los pacientes que se encontraban en tratamiento de quimioterapia y presentaron sospecha de reacción adversa al medicamento oncológico.

Los criterios de inclusión fueron: todos los menores desde el nacimiento hasta los 15 años que presentaron Reacción Adversa a Medicamento Oncológico y que fueron atendidos en consulta externa, urgencias, o fueron hospitalizados en nuestro nosocomio.

Los criterios de exclusión: se consideraron a todos los pacientes mayores de 15 años con sospecha de Reacción Adversa a Medicamento o su caso que no fueron notificadas.

Criterios de eliminación: se eliminaron a todos los pacientes con sospecha de Reacción Adversa a Medicamento oncológico que no tuvieron toda la información suficiente para realizar su clasificación y posible asociación.

Las variables de estudio fueron: sexo, edad, peso, talla, reacción adversa, clasificación de reacción adversa en base a algoritmo de naranjo, eventos adversos, factores de riesgo, incidencia de reacciones adversas, días de estancia hospitalaria.

## Categorización de Variables:

| Variable                                                 | Medición                                                                                                            | Clasificación           |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Cualitativa</b>                                       |                                                                                                                     |                         |
| Sexo                                                     | Masculino<br>Femenino                                                                                               | Nominal                 |
| Edad                                                     | <1 año<br>1 A 4 años<br>5 A 14 años                                                                                 | Discreta                |
| Peso                                                     | Kilogramos                                                                                                          | Continua                |
| Talla                                                    | Estatura                                                                                                            | Continua                |
| Reacciona Adversa                                        | Existe La reacción o<br>no existe                                                                                   | Nominal                 |
| Clasificación<br>RAM en base al<br>algoritmo de Naranjo. | <b>Dudosa</b> <1 puntos<br><b>Posible</b> 1-4 puntos<br><b>Probable</b> 5 A 8 puntos<br><b>Definitivo</b> >9 puntos | Ordinal                 |
| Eventos Adversos                                         | Datos De Laboratorio Y<br>Manifestaciones Clínicas.                                                                 | Nominal                 |
| Factores de Riesgo                                       | Diagnóstico<br>Vía de administración                                                                                | Nominal<br>Ordinal      |
| <b>Cuantitativas</b>                                     |                                                                                                                     |                         |
| Incidencia de RAM                                        | Por cada 100 pacientes                                                                                              | Continua                |
| Estancia Hospitalaria<br>debido RAM                      | Días de incremento de<br>estancia hospitalaria<br>debido a RAM                                                      | Discontinua<br>Discreta |

Los métodos de recolección fueron acompañando a médico a pase de visita, revisando expediente clínico, realizando entrevista a pacientes que presentaron evento adverso, se compararon los datos de laboratorio de antes de la aparición de la RAM, y cuando se presentó la RAM.

Análisis estadístico se realizó a través de la aplicación de la estadística descriptiva basada en frecuencias y porcentaje.

La tabulación de la información se llevó a cabo mediante el programa Excel elaborando una matriz de datos expresa para el presente estudio.

Para la presentación de la información se utilizó una máquina HP con el paquete Windows XP utilizando los programas Word y Excel.

Fuente de Información: se utilizará el formato SSA-03-021. Informe de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, Respuesta a las Notificaciones para la protección contra riesgos sanitarios y de expediente clínico.

La finalidad de la presente investigación fue obtener información valiosa y confidencial, la cual se obtuvo del expediente de los pacientes, respetándose la confidencialidad de los datos, apegándose a todos los principios bioéticos vigentes.

# RESULTADOS

*"Casi todos los hombres mueren de sus remedios, no de su enfermedad"*  
Mollière

## VII. RESULTADOS

Se reportaron un total de 81 Reacciones Adversas a medicamentos durante el periodo del 1 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2012, de las cuales se excluyeron 16 debido a que excedían la edad a considerar en la investigación, motivo por el cual se tomaron en cuenta 65 reportes de reacción Adversa a Medicamento.

En relación con la afección al **sexo** 31 (48%) son del sexo femenino y 34 (52%) son del sexo masculino. (gráfico1)

Con respecto a la **edad** los pacientes que predominan son los que se encuentran en el rango de 5 a 9 años con una frecuencia de 27 (41.53 %), seguido por los pacientes de 1 a 4 años con frecuencia de 25 (38.46%), teniendo menor frecuencia los pacientes de 10 a 14 años 13 (20%). (Gráfico 2)

En cuanto a **peso** se refiere el mayor porcentaje lo obtuvieron los pacientes de 15 a 29.9 kg. con una frecuencia de 40 (61.53%), seguido por los pacientes de 0 a 14.9 kg con una frecuencia de 12 (18.46%), precedido por los de 30 a 44.9 kg con frecuencia de 9 (13.84 %) , finalmente los pacientes de 45 a 59.9 frecuencia 2 (3.07%) y los pacientes de 60 a 74.9 con frecuencia de 2 (3.07%). (gráfico 3)

La distribución de frecuencia en cuanto a **talla** se refiere fue mayor en los pacientes que miden de 101-115 cm con una frecuencia de 23 (35 %), seguido por los pacientes de 116 - 130 cm con una frecuencia de 16 (24.61%), después los pacientes que se encuentran en el rango de 146 - 160 cm con frecuencia de 7 (10.76%), precedido por la frecuencia de 6 en pacientes que miden 131 a 145 cm, y finalmente los pacientes de 70- 85 cm. con frecuencia de 1 (1.53 %). ( gráfico 4).

Los pacientes que presentaron mayor número de reacciones adversas fueron aquellos con **diagnóstico** de leucemia linfoblástica aguda teniendo una frecuencia

de 47(72.3%), precedido por la leucemia mieloide aguda con una frecuencia de 4 (6.15%), rhabdomyosarcoma con frecuencia de 4 (6.15%), al cual le sigue el linfoma no Hodgkin con frecuencia de 2 (3.07%) al igual que la leucemia bifenotípica aguda y el neuroblastoma con frecuencia de 2 (3.07%), finalmente el cromosoma philadelphia con frecuencia de 1 (1.53%), tumor de Willms 1 (1.53%), leucemia promielocítica aguda 1 (1.53%) y glioma de tallo con frecuencia de 1 (1.53%) (gráfico 5).

El **fármaco** causante de mayor número de RAM fue el metotrexato con una frecuencia de 18 (27.96%), seguido por citarabina con frecuencia de 13 (20.0%), ciclofosfamida con frecuencia de 6 (9.23%), precedido por L-asparaginasa y mitoxantrona, ambos con frecuencia de 5 (7.96 %) cada uno, doxorubicina frecuencia 4(4.21%), carboplatino y etopósido con frecuencia de 3 (4.61%), daunorrubicina y mercaptopurina con frecuencia cada una de 2 ( 3.07 %), otros Ácido trans –retinoico, vincristina, actinomicina D y prednisona con frecuencia de 1 cada uno de ellos (1.53%). (gráfico 6).

Se clasificó la **Toxicidad Hematológica** de 111 datos de laboratorio obtenidos del expediente clínico de los pacientes presentándose con mayor frecuencia la toxicidad hematológica grado 4 con frecuencia de 54 (48.6%), seguido por la toxicidad grado 2 con frecuencia de 28 (25.22%), toxicidad grado 3 con frecuencia de 22 (19.81%), finalmente toxicidad grado 1 frecuencia 7 (6.3%). (Gráfico 7).

Se clasificó la **Toxicidad gastrointestinal** de 17 ocurrencias, presentándose con mayor frecuencia la toxicidad gastrointestinal grado 3 con frecuencia de 12 (70.5%), seguido por la toxicidad grado 4 con frecuencia de 3 (17.6%), toxicidad grado 2 con frecuencia de 2 (11.76%), no se presentó toxicidad grado 1. (Gráfico 8).

De acuerdo a la tabla No. 1 podemos observar que hubo 467 **eventos adversos** ocasionados por medicamentos oncológicos, de los cuales leucopenia y neutropenia tuvieron una frecuencia de 40 (8.56%) cada ocurrencia, linfopenia frecuencia de 38 (8.13%), fiebre 37 (7.92%), pancitopenia con frecuencia de 36



(7.70), plaquetopenia 27 (5.78%), anemia 25 (5.35%), mucositis frecuencia 17 (3.64%), vómito 15 (3.21%), evacuaciones diarreicas 14 (2.99), dolor abdominal 12 (2.56%), náuseas 10 (2.14%), astenia 9 (1.92%), adinamia 9 (1.92%), lesiones petequiales 9 (1.92%), tos 8 (1.71 %), lesiones equimóticas 7 (1.49%), epistaxis 7 (1.49 %), pérdida de apetito 7 (1.49%), faringe hiperémica 7 (1.49 %), rinorrea hialina 5 (1.07%), otros con frecuencia menor a 5 cada, uno se sumaron y nos dan un total de 88 (18.4 %). (Tabla No. 1)

Se detectó el incremento en días de **estancia Hospitalaria** debido a RAM encontrándose en primer lugar estancia de 6 a 10 días frecuencia 28 , en segundo lugar 1 a 5 días con frecuencia de 21, 11 a 15 días con frecuencia de 12, mayor a 15 días de estancia hospitalaria frecuencia de 4. (Gráfico 9).

Se **calificaron** las RAM en base al algoritmo de Naranjo y col. (anexo), obteniéndose las 65 Reacciones adversas como probables ya que 47 (72%) tuvieron calificación de 6, 15 (23%) obtuvieron calificación de 7, finalmente 3 (8%) tuvieron calificación de 8. (Gráfico 10)

Se registró mortalidad con una frecuencia de 4 e incidencia de 2.4.

# ANÁLISIS DE RESULTADOS

*"No hay medicina que cure lo que no cura la felicidad"*  
Gabriel García Márquez

## VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

De 162 pacientes atendidos en servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” durante el año 2012 se reportaron 65 Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos, ésta cifra disminuyó de acuerdo a reportes de años anteriores, pues en el año 2007 – 2008 ese reportaron 109 casos de reacción adversa a medicamento, en el año 2009 2010 se reportaron 90 casos de Reacción Adversa a Medicamento.

El sexo masculino fue el más afectado, esto puede ser debido a que la afección en cáncer es más frecuente en el sexo masculino, por lo cual hay mayor número de pacientes de esta edad.

Los pacientes de 15 a 29.9 kg fueron los más afectados, lo cual está relacionado con la edad pues los pacientes que predominaron fueron aquellos que se encuentran en el rango de 5 a 9 años de edad y la talla es la adecuada para estas edades en la cual predominaron aquellos que miden de 101 a 115 cm, es importante considerar la talla, edad y peso, pues en base la superficie corporal, edad y kilogramos se administran las dosis de los fármacos quimioterapéuticos.

Los pacientes que presentaron mayor número de RAM fueron aquellos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, esto puede ser debido a que en nuestro país y nuestro Nosocomio es el tipo de cáncer más frecuente.

El fármaco que causó mayor número de RAM fue el metotrexato, lo cual está relacionado al diagnóstico, pues es el fármaco de elección para tratar la leucemia linfoblástica aguda, y siendo éste el diagnóstico más común es el fármaco utilizado con mayor frecuencia.

En cuanto a toxicidad Hematológica la más frecuente fue la clasificada como grado 4, pues la quimioterapia afecta de forma muy agresiva las líneas celulares llevando a pancitopenias muy severas.

La toxicidad gastrointestinal más frecuente fue la grado 3 que se caracteriza por lesiones o úlceras eritematosas, dolorosas que dificultan la ingesta de alimentos, la toxicidad grado 4 fue menos frecuente, requiriendo nutrición parenteral, no se presentaron ingresos por toxicidad grado 1.

Los eventos adversos más frecuentes fueron aquellos que presentaron toxicidad hematológica (leucopenia, neutropenia, linfopenia, pancitopenia, plaquetopenia, anemia) y gastrointestinal (mucositis, náuseas, vómito) fueron los eventos adversos más frecuentes, los cuales hacen mas susceptible al paciente oncológico a adquirir infecciones, que muchas veces son difíciles de tratar, en algunos casos llevando a la muerte.

Los días de estancia hospitalaria fueron en primer lugar de 6 a 10 días, esto es debido a que las reacciones adversas en su mayoría presentaron toxicidad hematológica, por lo cual debe cubrirse un esquema de antibióticos, tomar datos de laboratorio, si es necesario transfundir plaquetas globulares y realizar cultivos los cuales tardan de 2 a 7 días en reportar resultados. En segundo lugar la estancia hospitalaria fue de 1 a 5 días muchas veces se pueden cubrir los esquemas de antibióticos vía oral si el paciente lo tolera, evitando el incremento de estancia hospitalaria y la adquisición de infecciones nosocomiales. En tercer lugar se incrementó la estancia hospitalaria mayor a 15 días la cual tuvo frecuencia de 4, la cual puede estar relacionada con la toxicidad gastrointestinal grado 4 que fue la que necesito nutrición parenteral, que implica mayor número de días de estancia y la toxicidad hematológica grado 4, que se relaciona con plaquetopenias severas, las cuales pueden ocasionar riesgos de sangrado, o bien leucopenias y neutropenias muy severas que incrementan el riesgo de adquirir infecciones.

Se reportó muerte en cuatro ocasiones teniendo una incidencia de 2.4, en comparación con el año 2007 disminuyó, pues en el año 2007 la incidencia en muerte fue de 3.3 debido a Reacción Adversa a medicamento.

En cuanto a la casualidad todas las RAM, se calificaron como probable, ya que muchas veces la RAM ocurrió días después de la administración de la quimioterapia y no cuando se estaba administrando el medicamento, por lo cual no se administró un antagonista no se suspendió, ni se disminuyó la dosis, lo cual no nos permitió saber si la reacción mejoró o cambió su grado de severidad, los niveles de metotrexato sérico solo se toman después de la administración de la quimioterapia y no cuando el paciente ingresa debido a RAM, por lo cual no podemos saber si se encuentra en concentraciones tóxicas, lo cual disminuye el puntaje al calificar con el algoritmo de Naranjo, debido a esto no se calificaron las RAM como definitivos, sino como probables siendo las de mayor frecuencia aquellas con puntaje de 6.

# CONCLUSIONES

*"Soy tan malo, que hago que la medicina me enferme"*  
Muhammad Ali

## IX. CONCLUSIONES

El sexo más afectado fueron los varones alcanzando un porcentaje que rebasa el 52% ; el grupo etario que resultó más afectado fue el de 5 a 9 años; mientras que según el peso que se reportó con un mayor número de reacciones adversas osciló entre 15 a 29.9 kg; el diagnóstico más común fue leucemia linfoblástica aguda.

El medicamento relacionado con el mayor número de RAM es el metotrexato, ya que por su efectividad es el medicamento de elección para tratar la leucemia linfoblástica aguda que es el diagnóstico más frecuente en nuestro nosocomio.

La disminución de Reportes de RAM durante el año 2012 pudo haber disminuido debido a que en años anteriores no se tenían los cuidados necesarios para prevenir los eventos adversos a medicamentos. Gracias a la aplicación del programa de la Farmacovigilancia se dieron a conocer los Efectos Adversos a Medicamentos y hoy en día el servicio de oncología pediátrica del Hospital Infantil de Morelia tiene los cuidados necesarios para prevenir el riesgo de RAM, ya que a los pacientes que reciben quimioterapia de altas dosis de metotrexato se les mide el pH en orina, se toman niveles de metotrexato sérico, les realizan diversos estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, así mismo se recomienda a los pacientes ingerir agua constantemente hasta que dicho medicamento sea eliminado del organismo y no se encuentren en sangre en concentraciones tóxicas para evitar que el paciente regrese con efectos secundarios ocasionados por la mala eliminación de la quimioterapia, lo que ayuda a disminuir la presencia de dichas reacciones.

En cuanto a la relación de causalidad todas las RAMs fueron consideradas como probables pues en todos los puntajes obtenidos estuvo dentro del rango de 5 a 8.

La edad de mayor incidencia en nuestro país en cuanto a Cáncer es entre los 4 y 9 años, siendo más afectado el sexo masculino, lo cual explica que los pacientes oncológicos que presentaron mayor frecuencia de RAMs en cuanto a sexo, edad,

peso y talla están dentro de éste rango presentándose con mayor frecuencia en el sexo masculino.

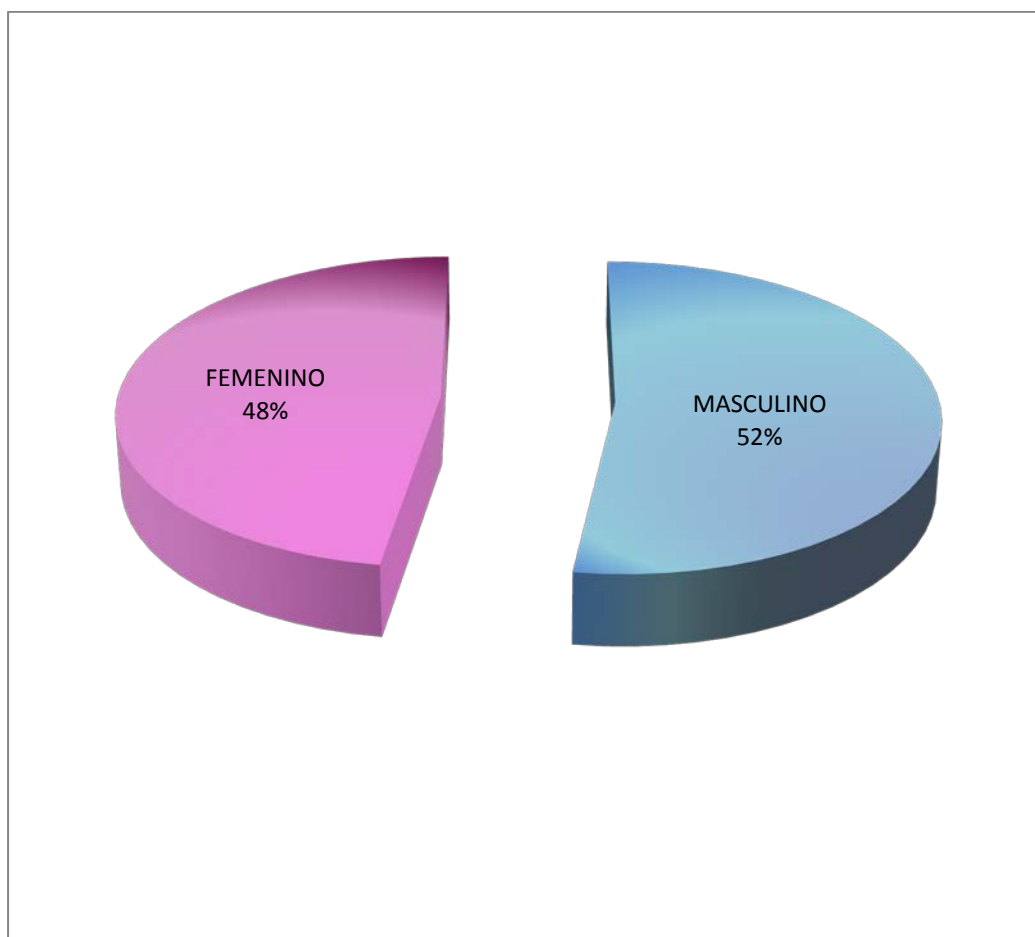
Es importante seguir llevando a cabo la Farmacovigilancia, pues gracias a ella se da a conocer el riesgo que tienen los medicamentos, lo que nos ayudará a tomar medidas para prevenir dichos riesgos. De los fármacos a los que se les debe de tener rigurosa vigilancia son los antineoplásicos, ya que son drogas utilizadas para la destrucción de células cancerosas, produciendo toxicidad en las células sanas, lo que puede incidir en la alteración del funcionamiento del organismo y ocasionar aparición de múltiples reacciones desfavorables, que aparte de afectar la calidad de vida del paciente aumenta los días de estancia hospitalaria, que con mayor frecuencia pueden ser de 6 a 10 días y en algunas ocasiones incrementarse hasta 15 días o más, lo que pueden poner en riesgo al paciente de adquirir alguna enfermedad nosocomial, e incrementar los costos en el sistema de salud debido a la alta administración de antibióticos, estudios de laboratorio tanto clínicos como microbiológicos, estudios radiológicos e imagenología.



# TABLAS Y FIGURAS

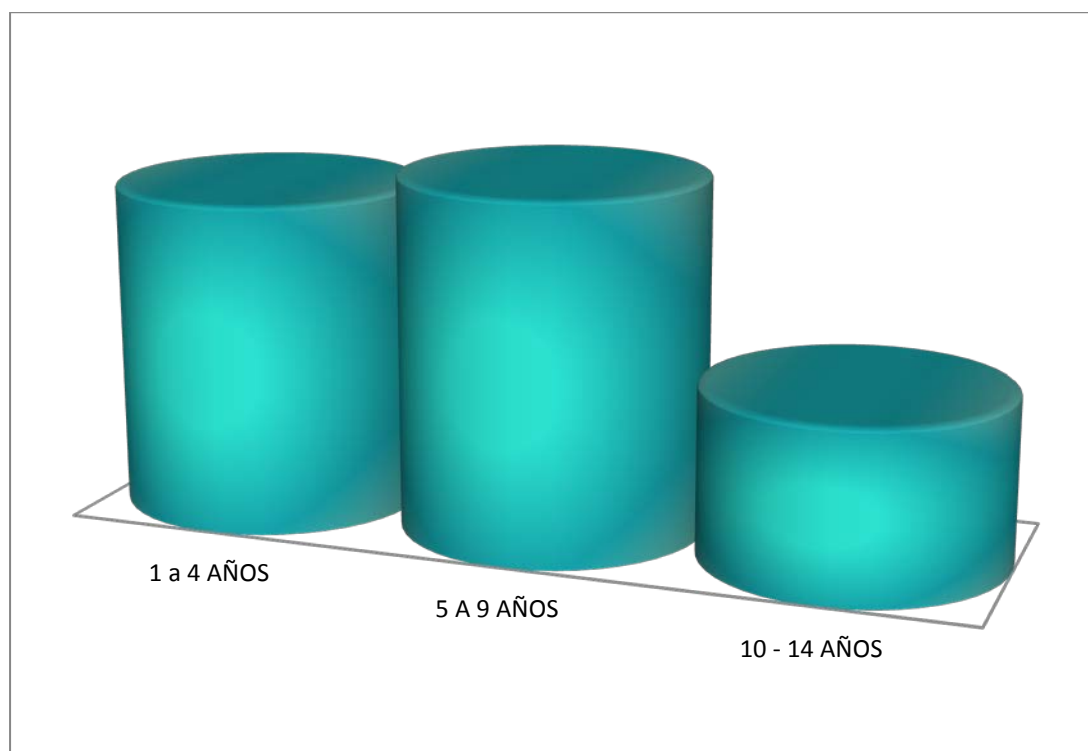
*"La medicina cura la naturaleza sana"*  
Proverbio Latino

## X. TABLAS Y FIGURAS



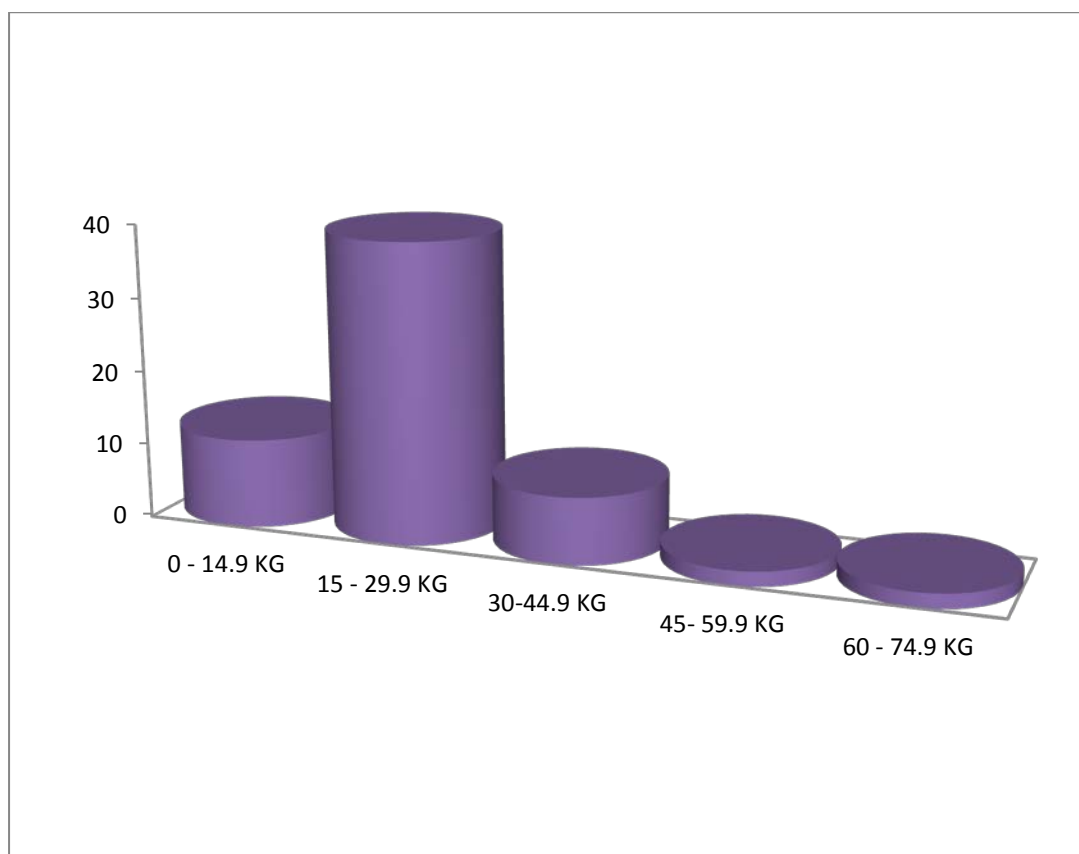
**Figura 1. Distribución porcentual de Reacciones Adversas a Medicamentos de acuerdo al sexo en el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2012.**

FUENTE: SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de Los Medicamentos.



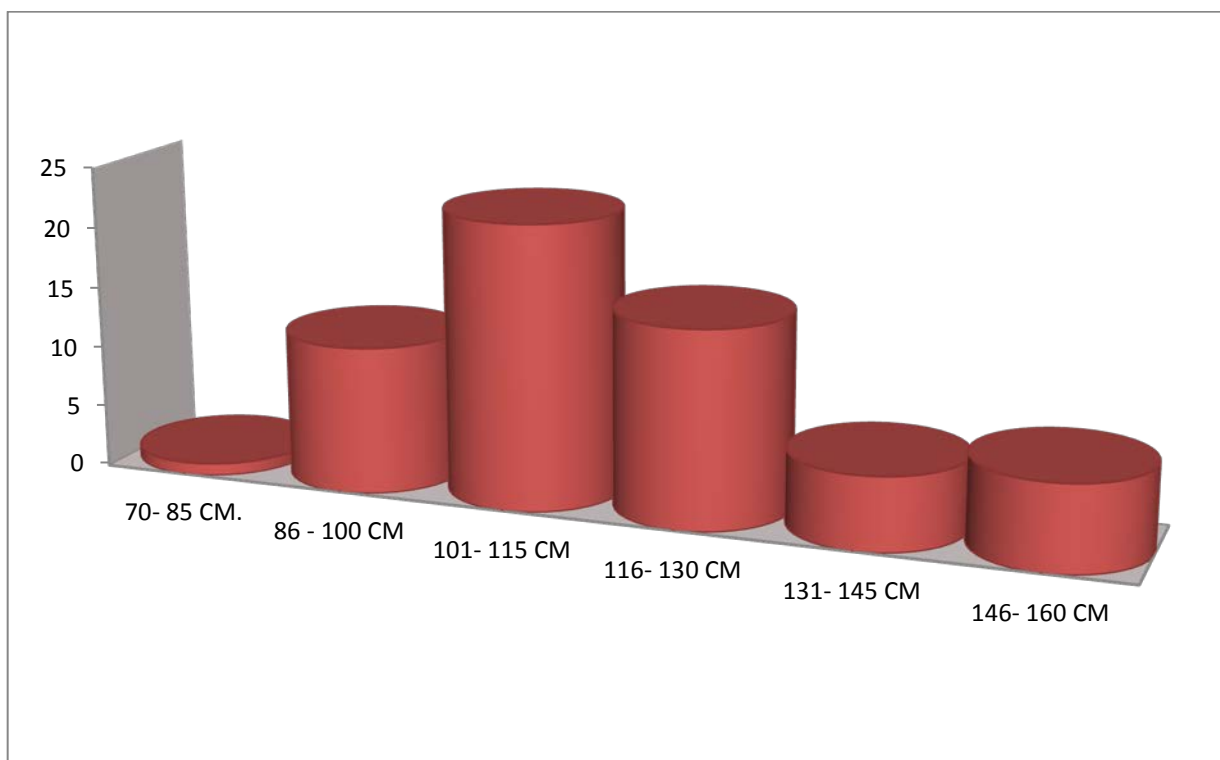
**Figura 2. Distribución de frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos de acuerdo al grupo de edades correspondientes al periodo de enero 2012 a diciembre 2012.**

FUENTE: SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de Los Medicamentos.



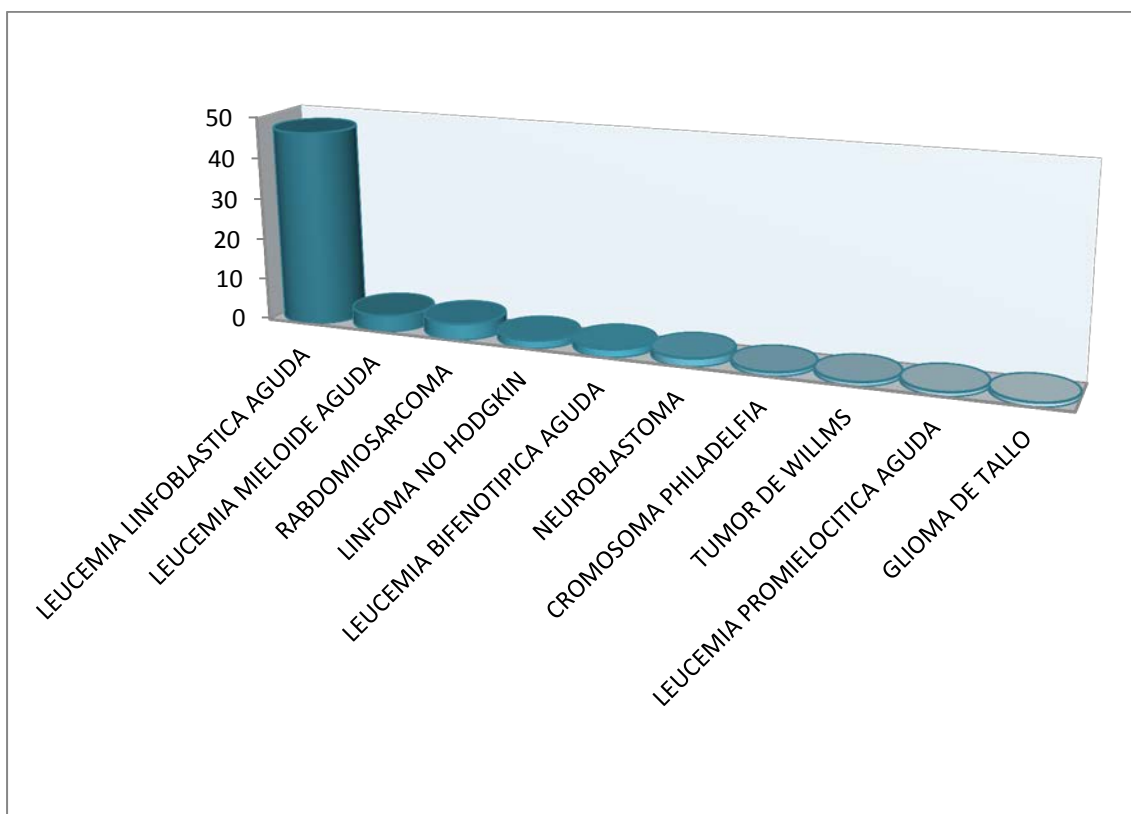
**Figura 3. Distribución de Reacciones Adversas a Medicamentos de acuerdo al grupo de peso correspondientes de enero 2012 a diciembre 2012.**

FUENTE: SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de Los Medicamentos.



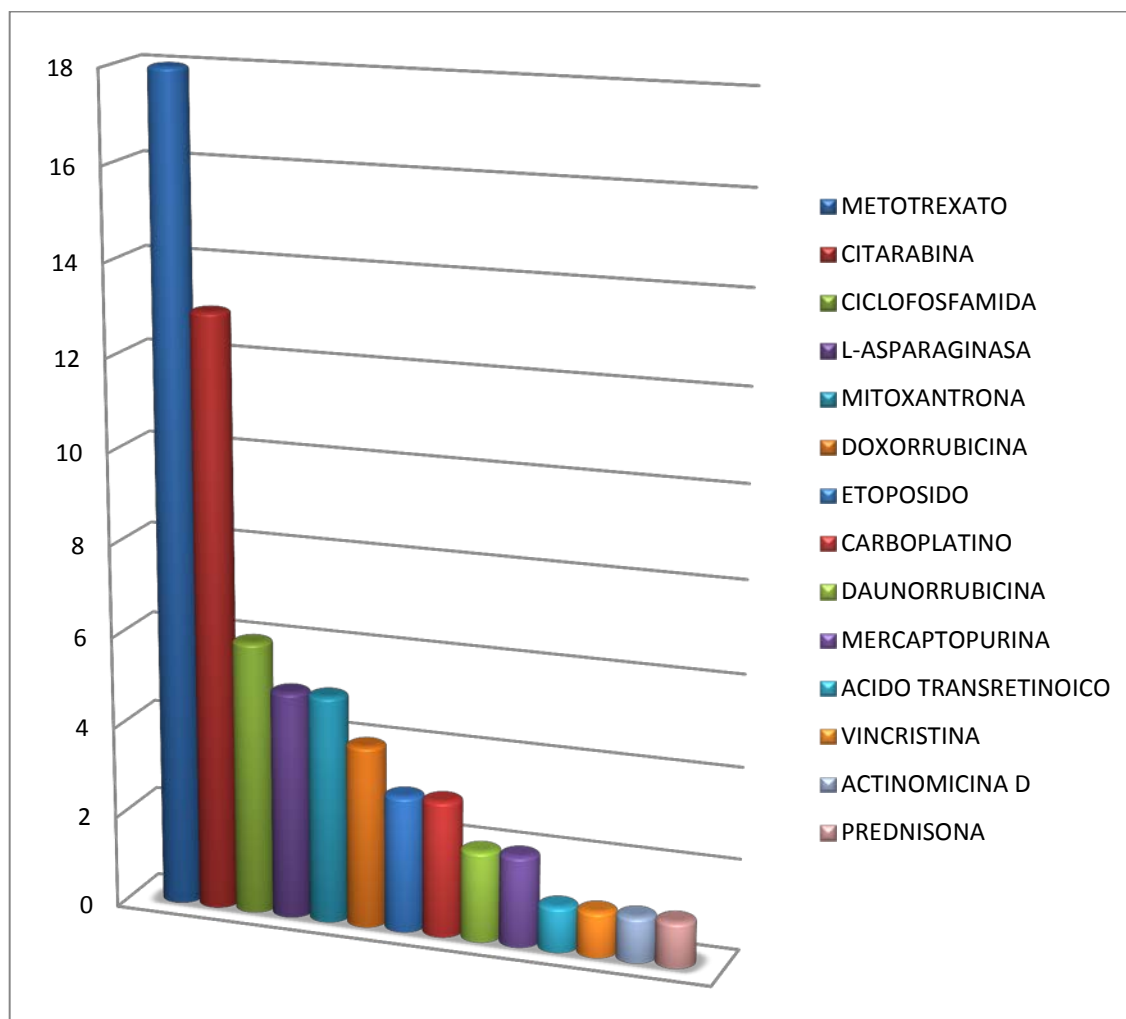
**Figura 4. Distribución de frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos de acuerdo a los rangos de talla correspondientes a enero de 2012 a diciembre de 2012.**

FUENTE: SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de Los Medicamentos.



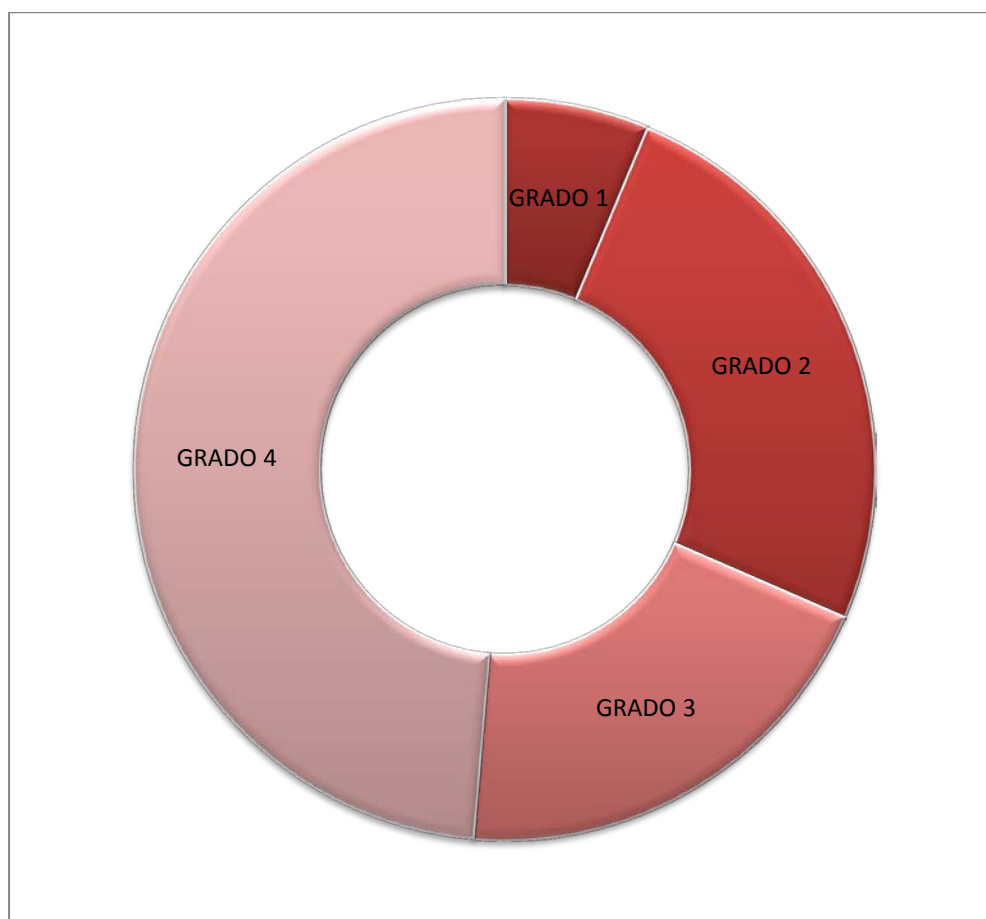
**Figura 5. Distribución de frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos de acuerdo al diagnóstico durante un periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2012.**

FUENTE: SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de Los Medicamentos.



**Figura 6. Distribución de frecuencia de Medicamentos causantes de Reacción Adversa a Medicamentos durante un periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2012**

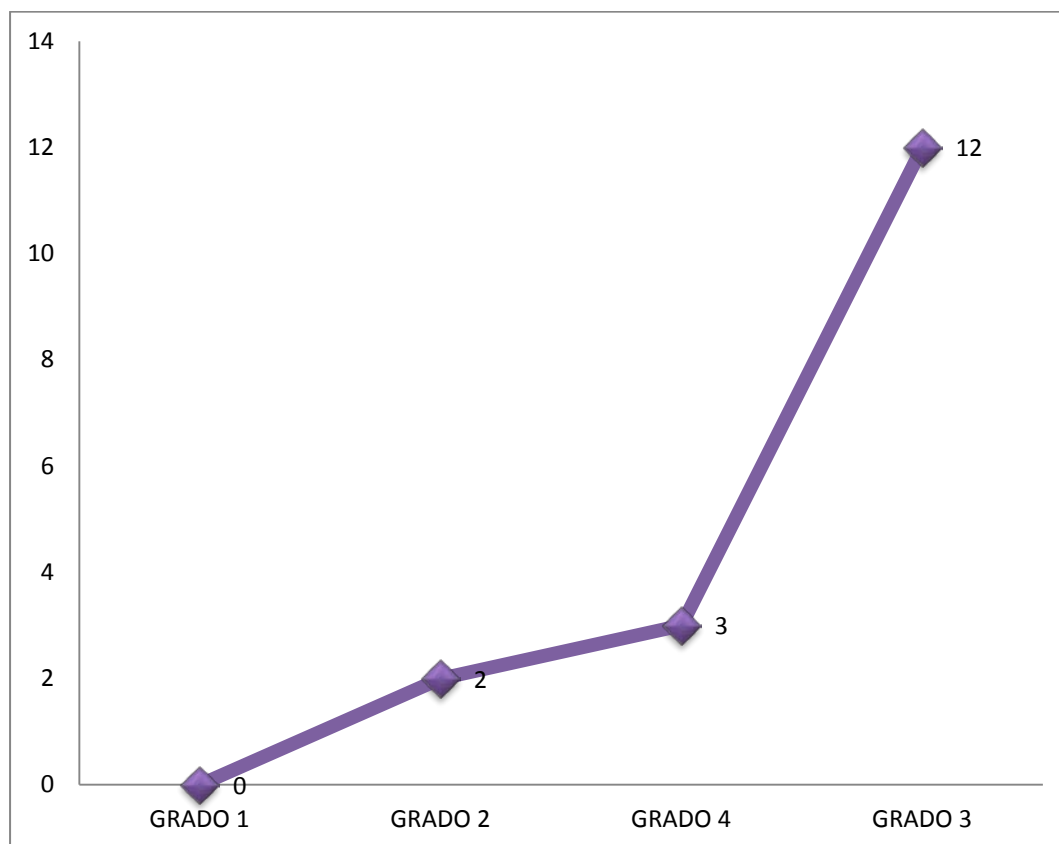
FUENTE: SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de Los Medicamentos.



**Figura 7. Distribución de frecuencia de Toxicidad Hematológica durante un periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2012.**

FUENTE: Toxicidad OMS. Farmacovigilancia de Agentes Antineoplásicos En Pediatría.





**Gráfico 8. Distribución de frecuencia de Toxicidad Gastrointestinal durante un periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2012.**

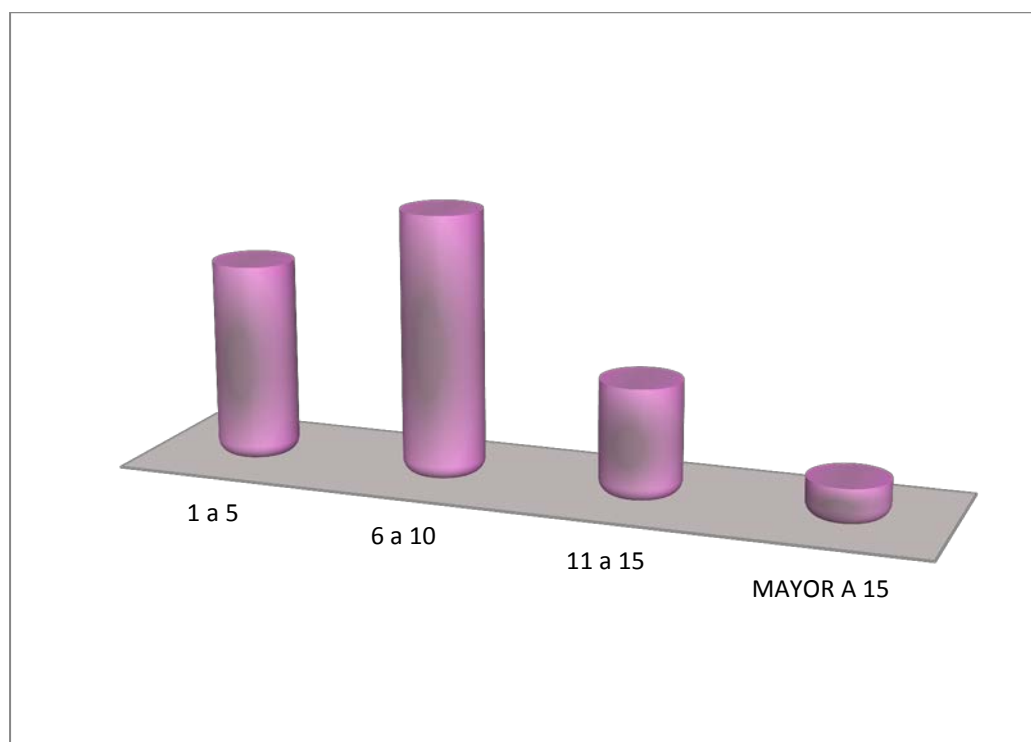
FUENTE: Toxicidad OMS Farmacovigilancia de Agentes Antineoplásicos en Pediatría.

**Tabla No.1 Eventos Adversos Ocasionados por Medicamentos Oncológicos**

| <b>EVENTO ADVERSO</b>          | <b>TOTAL</b> | <b>PORCENTAJE</b> |
|--------------------------------|--------------|-------------------|
| <b>LEUCOPENIA</b>              | 40           | 8.56              |
| <b>NEUTROPENIA</b>             | 40           | 8.56              |
| <b>LINFOPENIA</b>              | 38           | 8.13              |
| <b>FIEBRE</b>                  | 37           | 7.92              |
| <b>PANCITOPENIA</b>            | 36           | 7.70              |
| <b>PLAQUETOPENIA</b>           | 27           | 5.78              |
| <b>ANEMIA</b>                  | 25           | 5.35              |
| <b>MUCOSITIS</b>               | 17           | 3.64              |
| <b>VÓMITO</b>                  | 15           | 3.21              |
| <b>EVACUACIONES DIARRÉICAS</b> | 14           | 2.99              |
| <b>DOLOR ABDOMINAL</b>         | 12           | 2.56              |
| <b>NAUSEAS</b>                 | 10           | 2.14              |
| <b>ASTENIA</b>                 | 9            | 1.92              |
| <b>ADINAMIA</b>                | 9            | 1.92              |
| <b>LESIONES PETEQUIALES</b>    | 9            | 1.92              |
| <b>TOS</b>                     | 8            | 1.71              |
| <b>LESIONES EQUIMOTICAS</b>    | 7            | 1.49              |
| <b>EPISTAXIS</b>               | 7            | 1.49              |
| <b>PÉRDIDA DE APETITO</b>      | 7            | 1.49              |
| <b>FARINGE HIPEREMICA</b>      | 7            | 1.49              |
| <b>RINORREA HIALINA</b>        | 5            | 1.07              |
| <b>OTROS</b>                   | 88           | 18.84             |

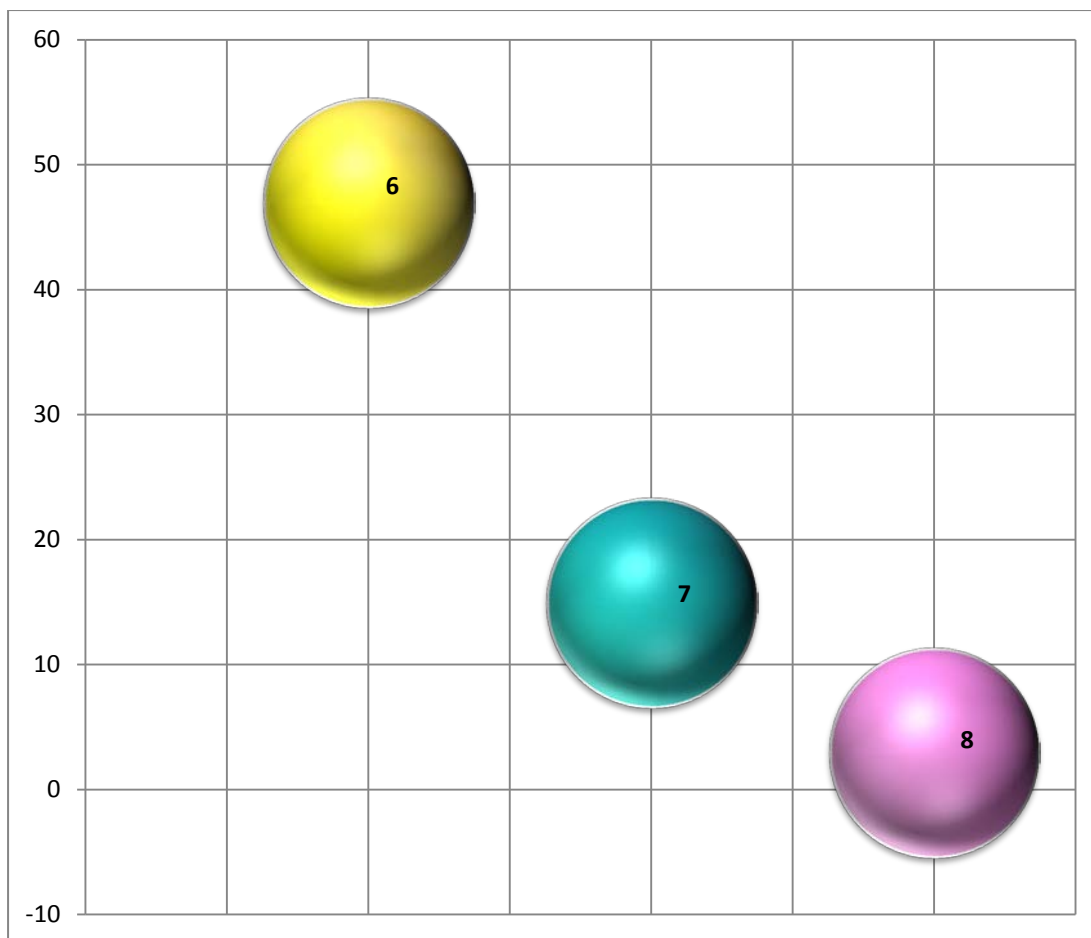
Otros: irritabilidad, abdomen distendido, muerte, colitis neutropénica, rash eritematoso, dificultad respiratoria, hiporexia, edema facial, pancreatitis, piel eritematosa, hiperemia, tiempos de coagulación prolongados, sialorrea, aumento de ambos riñones, datos de Coagulación Intravascular Diseminada, , sialorrea, glucosuria, ruidos peristálticos disminuidos, palidez, mucosa oral seca, rechazo a la vía oral, cefalea, lesión perianal, coloración morada en labios, aumento de peso, sudoración, disfonía, aumento de frecuencia respiratoria, abdomen globoso, odinofagia, cianosis, presión arterial baja, dolor neurálgico, aumento de ambos riñones, somnolencia, dolor de espalda, íleo paralítico, caquexia, trombocitopenia, mareo, debilidad en extremidades, cansancio, tinte icterico de conjuntivas, esteatosis, vómito con sangre, hepatomegalia, hidrops vesicular, toxicidad hepática, escalofríos, ruido cardiacos de intensidad aumentada, estertores roncantes, tenesmo, poliuria.

FUENTE: Expediente Clínico de pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"



**Figura 9. Incremento en días de estancia Hospitalaria debido a Reacción Adversa a Medicamento en un periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2012.**

FUENTE: Expediente Clínico de Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos".



**Figura 10. Clasificación de causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos en base al Algoritmo de Naranjo y col.**

FUENTE: ALGORITMO DE NARANJO Y COL. (ANEXO 1)

# ANEXOS

“Cuando una medicina no hace daño, deberíamos alegrarnos y no exigir que sirva para algo”  
Pierre Auguste Caron

## XI. ANEXOS

### Anexo 1. Algoritmo de Naranjo y col.

| Algoritmo                                                                                                   | Si | No | Se desconoce | Puntuación |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|--------------|------------|
| 1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?                                            | +1 | 0  | 0            |            |
| 2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?                                       | +2 | -1 | 0            |            |
| 3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?                   | +1 | 0  | 0            |            |
| 4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?                                                      | +2 | -1 | 0            |            |
| 5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?                    | -1 | +2 | 0            |            |
| 6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?                                                   | -1 | +1 | 0            |            |
| 7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas? | +1 | 0  | 0            |            |
| 8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?                      | +1 | 0  | 0            |            |
| 9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?        | +1 | 0  | 0            |            |
| 10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?                                                 | +1 | 0  | 0            |            |
| PUNTAJE TOTAL                                                                                               |    |    |              |            |

## Anexo 2. Formato De Sospecha De Reacciones Adversas



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



**SALUD**

No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

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

### 1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:

No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)

No. DE NOTIFICACIÓN (general)

No. DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)

### 2 DATOS DEL PACIENTE:

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

### 3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

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

### 4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:

|                                                          |                                       |                             |                             |                                  |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| NOMBRE GENÉRICO                                          | DENOMINACIÓN COMERCIAL                |                             | LABORATORIO PRODUCTOR       |                                  |
| NÚMERO DE LOTE                                           | FECHA DE CADUCIDAD                    |                             | DOSIS                       |                                  |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN                                    | FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN<br>INICIO |                             | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN      |                                  |
|                                                          | DÍA MES AÑO                           |                             |                             |                                  |
| ¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?                    |                                       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |
| ¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?    |                                       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |
| ¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?                                  |                                       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |
| ¿CUÁNTO?                                                 |                                       |                             |                             |                                  |
| ¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?                            |                                       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |                                  |
| ¿CUÁL?                                                   |                                       |                             |                             |                                  |
| ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO? |                                       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |
| SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?  |                                       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |

### 5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

| MEDICAMENTO | DOSIS | VÍAS DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS |     |         |     | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN |
|-------------|-------|------------------------|--------|-----|---------|-----|------------------------|
|             |       |                        | INICIO |     | TERMINO |     |                        |
|             |       |                        | DÍA    | MES | AÑO     | DÍA |                        |
|             |       |                        |        |     |         |     |                        |
|             |       |                        |        |     |         |     |                        |
|             |       |                        |        |     |         |     |                        |
|             |       |                        |        |     |         |     |                        |
|             |       |                        |        |     |         |     |                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:</b>                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| <b>7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL)                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           | TELÉFONO |
| Fecha de recepción en el laboratorio (a)<br>Día _____ Mes _____ Año _____                                                                                                                                                                                                                      |  | ¿Informa en el periodo estipulado? (a)<br><input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                          |          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | ¿Informe esta vez es al laboratorio productor? (b)<br><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                             |          |
| <b>ORIGEN Y TIPO DEL INFORME</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| <b>LABORATORIO PRODUCTOR</b><br><u>TIPO DE INFORME</u><br><input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO<br><u>ORIGEN</u><br>PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/><br>ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> |  | <b>PROFESIONAL</b><br><u>TIPO DE INFORME</u><br><input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO<br><u>ORIGEN</u><br>PACIENTE <input type="checkbox"/><br>HOSPITAL <input type="checkbox"/><br>ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> |          |
| NOTA: EL EMISOR DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| (a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA EL LABORATORIO PRODUCTOR.                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| (b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTA DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?

SI ☐ NO ☐

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SE PUEDE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, O EL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-336-2446, O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1-800-475-2195, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-263-6050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO O VO SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVÍALO AL ÁREA DE TRÁMITES CON TORANGA MARQUE SIN COSTO AL 01 800 420 4224.



**Anexo 3. Tabla de Toxicidad establecida por la OMS**

FV de Agentes Antineoplásicos en Pediatría

**TOXICIDAD OMS**

| HEMATOLÓGICA                       | Grado 0 | Grado 1   | Grado 2                | Grado 3                | Grado 4                         |
|------------------------------------|---------|-----------|------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Hemoglobina                        | nL      | 10.0 nL   | 8.0-10.0 nL            | 6.5-7.9                | <6.5                            |
| Leucocitos (1000/mm <sup>3</sup> ) | 4.0     | 3.0 – 3.9 | 2.0 – 2.9              | 1.0 – 1.9              | <1.0                            |
| Neutrófilos Totales                | > 2.0   | 1.5 – 1.9 | 1.0 – 1.4              | 0.5 – 0.9              | < 0.5                           |
| Linfocitos                         | >2.0    | 1.5 – 1.9 | 1.0 – 1.4              | 0.5 – 0.9              | < 0.5                           |
| Plaquetas (1000/mm <sup>3</sup> )  | nL      | 75.0 nL   | 50.0 – 74.9            | 25.0 – 49.9            | < 25                            |
| Hemorragia                         | No hay  | Petequias | Leve pérdida de sangre | Gran pérdida de sangre | Debilidad por pérdida de sangre |

| GASTROINTESTINAL | Grado 0 | Grado 1                    | Grado 2                                                     | Grado 3                                                    | Grado 4                                                                 |
|------------------|---------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Náuseas          | No      | Capaz de comer             | Disminución significativa de ingesta                        | Casi no ingiere                                            | No come                                                                 |
| Vómito           | No      | 1 episodio en 24 horas     | 2 a 5 episodios en 24 horas                                 | 6 a 10 episodios en 24 horas                               | >10 episodios en 24 horas                                               |
| Diarrea          | No      | 2 a 3 evacuaciones al día  | 4 a 6 evacuaciones al día; evacuaciones nocturnas y cólicos | 7 a 9 evacuaciones al día; incontinencia, cólicos intensos | >10 evacuaciones al día; hematoquezia; requiere alimentación parenteral |
| Estomatitis      | No      | Úlceras sin dolor; eritema | Eritema doloroso; edema o úlceras pero puede comer          | Eritema doloroso; edema o úlceras, no puede comer          | Requiere soporte parenteral o enteral                                   |

| HEPÁTICA                | Grado 0 | Grado 1  | Grado 2      | Grado 3                          | Grado 4             |
|-------------------------|---------|----------|--------------|----------------------------------|---------------------|
| Bilirrubina             | No      | -        | <1.5-3.0     | 1.5-3.0-nL                       | > 3.0 de cifras nL  |
| Transaminasas (TGO/TGP) | No      | 2.5 –nL  | 2.6 – 5.0-nL | 5.1 – 20-veces la cifra nL       | > 20.0 de cifras nL |
| Fosfatasa Alcalina      | No      | 2.5 – nL | 2.6 – 5.0-nL | 5.1 – 20.0- veces de la cifra nL | > 20.0 de lo nL     |

# FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

*“Nada es veneno, todo es veneno: la diferencia está en la dosis”*

*Paracelso*

## **XII. FUENTES BIBLIOGRAFICAS**

1. J. Leticia, Rodríguez Betancourt, José Luis García Vigil. Carmen Giral Barnés, David Hernández Santillán, Luis Jasso Gutiérrez. Farmacovigilancia I. El inicio. 31 de octubre 2003 .
2. Paola Andrea Gil García, Alicia Ameli Menco, Dr. Rubén Darío Manrique Hernández. La Farmacovigilancia: Aspectos generales y Metodológicos. Facultad de Salud Publica Auditria en Salud. Mayo de 2008.
3. Farmacovigilancia: actividad fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Coordinación Institucional de Medicamentos Esenciales. Nicaragua. Boletín No. 27.
4. Mabel Valsecia. Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos. Capítulo 13
5. Korzewycz, Natalia Alejandra; Silveira, Martín Guido. Farmacovigilancia intensiva de talidomida en pacientes con mieloma múltiple y evaluación del rol farmacéutico en el seguimiento de los mismos.
6. Santiago Pintado Vázquez. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. Jano: Medicina y Humanidades.2009 ; vol. 1.726: 34-37
7. Dr. Juan Pablo García. Farmacovigilancia. Principales Eventos Reportados en 2010 y 2011. Julio 2012.

8. Farmacovigilancia. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. [Consulta 6 de agosto de 2012]. Disponible en <http://mvz.unipaz.edu.co/textos/asspa/farmacovigilancia/farmacovigilancia.pdf>
9. Walter Vasen, Rxana M. L. Fiorentino. Farmacovigilancia Una Herramienta Poco Utilizada. Medicina Buenos Aires 2006; 66: 257-262.
10. Organización Mundial de la Salud. La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el uso de los Medicamentos. Ginebra. Perspectivas de la OMS sobre medicamentos. Octubre 2004.Publicación No. 9.
11. Leobardo Manuel Gómez, Ana María Téllez / Maricela López O. Importancia De Establecer Programas De Farmacovigilancia En Los Hospitales. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, abril-junio 2005,vol. 36 pp.41-48.
12. Metodología Epidemiológica Básica en Farmacovigilancia [internet]. Medidas de Frecuencia. Capítulo 6 [consulta 25 de julio de 2012] Disponible en <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap6.pdf>
13. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
14. Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de Reacciones Adversas/ Eventos Adversos Espontáneos.[consulta 1 de julio de 2012]. Disponible en [http://www.fresenius-kabi.com.mx/pdf/guia\\_espont.pdf](http://www.fresenius-kabi.com.mx/pdf/guia_espont.pdf)
15. Dra. Mercedes Juan L., Dr. Augusto Bondani G., Dr. Salvador Navarrete, Farmacovigilancia Una responsabilidad compartida Galaxo Churchill Livistone, Alhambra Longman, 1992.
16. Mabel Valsecia. Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia- Conceptos. 12 Diapositivas.

17. Boletín de Farmacovigilancia. La Causalidad en Farmacovigilancia. Agosto 2004. Disponible en [http://www.invima.gov.co/Invima/farmacovigilancia/docs\\_boletines/5.pdf](http://www.invima.gov.co/Invima/farmacovigilancia/docs_boletines/5.pdf)
18. Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios. Programa de Farmacovigilancia México. Estadística 2009.
19. Guillermo Almenara Irigoyen. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en Hospital Nacional. 2008- 2010
20. Norma C. Pérez Calleja. Caracterización de la enfermedad neoplasia de la Infancia en la Provincia de Ciego de Ávila. Dirección Municipal de Salud Ciego de Ávila. Mediciego 2010;16 (1).
21. Perfil Epidemiológico de Cáncer en niños y adolescentes en México. Secretaria de Salud, Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología
22. De la peña Sobarzo Patricia, Sidney Farber, El cáncer: Investigaciones en la UNAM. El Faro la luz de la ciencia. Julio–agosto 2011; No.124 – 125: 6 – 7.
23. Navarro Yoledyda. Farmacovigilancia de los antineoplásicos, utilizados en la Unidad Hemato- Oncológica Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde :“Valencia Estado Carabobo . año 2006.
24. Joel Griffith Hardman. Lee E. Limbird. Alfred G. Gilman. Goodman y Gilman’s. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana de España. 2001

25. Leticia González Albarrán. Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos en Pediatría.[Tesis para obtener el grado de Químico Farmacobióloga] Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” 2008.
26. Alejandro Quintana Estévez. Farmacovigilancia en Oncología Pediátrica [tesis para recibir el título de Químico Farmacobiólogo] Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” 2010.
27. Natalia García del Busto. Farmacovigilancia [internet]. Servicio de Farmacia Hospitalaria de la Santa Creu i San Pau. Barcelona.[ consulta 27 de julio de 2012].
28. D<sup>a</sup>. Mirén García Cortés. Evaluación de causalidad en hepatotoxicidad. Comparación de la opertividad de una escala general, escala de Naranjo, con la escala específica de CIOMS.[Tesis Doctoral] Universidad de Málaga, Facultad de Medicina 2006.
29. Instituto Nacional de Pediatría. Procesos Seguros del Manejo de la Quimioterapia en Hospitalización. INP. 2012:4-7.
30. Ricardo Brage Serrano. Isabel Trapero Gimeno. Quimioterapia antineoplásica. Fármacos citostáticos. 2009- 2010. ( [ocw.uv.es/ciencias-de-la-salud/farmacología-clínica-aplicada a la enfermería/leccion41.citostaticos.pdf](http://ocw.uv.es/ciencias-de-la-salud/farmacología-clínica-aplicada-a-la-enfermería/leccion41.citostaticos.pdf) ).Lección 41