



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FÁRMACO BIOLOGÍA

*FARMACOVIGILANCIA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA-MICHOACÁN “ EVA
SAMANO DE LÓPEZ MATEOS” EN EL PERIODO 1 DE
AGOSTOS 2009 AL 31 DE JULIO 2010*

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUÍMICO FÁRMACO BIÓLOGO

PRESENTA:

p.Q.F.B. ALEJANDRO QUINTANA ESTÉVEZ

ASESOR DE TESIS:

Dr. RAMÓN CAMACHO DELGADO

MORELIA, MICHOACÁN, NOVIEMBRE 2010



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FÁRMACO BIOLOGÍA

DEDICATORIAS

A Dios

Por darme la sabiduría, la fe y la inteligencia para llegar al final de una de las muchas oportunidades dadas, agradeciendo cada lucha, esfuerzo y triunfo que al final de todo me han llevado a comprender la razón de las victorias.

A mis Padres Lorenzo Quintana González y Martina Estévez Becerril, por darme la vida y que gracias a su gran apoyo, dedicación, tiempo y sacrificio pero sobre todo amor, han logrado que pueda llegar al final de una formación profesional. Gracias Papá y Mamá muchas gracias por confiar en mí esto es para ustedes.

A mis Hermanos y Hermanas: José Antonio, Beatriz, Ma. Guadalupe, Abraham, Miqueas y Krystal Quintana Estévez; por sacrificar muchas cosas por mí, gracias por su comprensión, apoyo y confianza que me han brindado.



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FÁRMACO BIOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor

Dr. Ramón Camacho Delgado por haberme dado la oportunidad de realizar esta investigación y gracias por su paciencia, dedicación, regaños y entrega en la elaboración de la misma, muchas gracias por su amistad por el ejemplo que me ha brindado. A Georgina Chávez Loeza por su apoyo, compañerismo y comprensión y a la Enf. Elvira Cortes por sus consejos y su paciencia muchas gracias que sin ustedes no hubiese sido posible este proyecto. Muchas gracias.

A mi novia

Agradezco de manera especial a Cinthya Antonio Antonio por todo el apoyo y amor que me ha dado, todo el cariño gracias por tu compañía y todo. Te amo.

A mis maestros

Por haberme dado el conocimiento necesario para formarme como un profesional y que han dejado parte de su vida en el conocimiento que he obtenido.

A mis Revisores

Por haberme ayudado en la corrección del trabajo y por todo su apoyo gracias DC. Daniel Godínez, MC. Lorena Cabrera Navarro, MFB. Blanca Nateras Marín, DC. María del Carmen Bartolomé Camacho.

ÍNDICE

Contenido Página

I. Antecedentes.....	5
II. Planteamiento del Problema.....	22
III. Justificación.....	23
IV. Hipótesis.....	24
V. Objetivos.....	25
VI. Metodología.....	27
VII. Resultados.....	29
VIII. Discusión.....	31
IX. Conclusiones.....	33
X. Tablas y Gráficos.....	35
XI. Anexos.....	52
XII. Bibliografía.....	55

I. Antecedentes

La farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporciona tanto los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional.¹

Cualquier medicamento nuevo comercializado es sometido a diversos estudios experimentales que corresponden a las etapas pre-clínicas y clínicas del proceso de investigación y desarrollo que toda entidad innovadora lleva a cabo. En ese proceso unas decenas, a veces unos centenares y raramente unos miles de pacientes han estado expuestos al medicamento y mediante estos estudios se determina la eficacia y la seguridad del producto. Sin embargo, los medicamentos tienen el potencial de desencadenar eventos adversos poblacionales, aun cuando hayan pasado un largo proceso de desarrollo, investigación y manufactura bajo rigurosas condiciones de calidad, por lo cual la farmacovigilancia juega un papel fundamental en la monitorización estrecha del comportamiento de los medicamentos en la población.²

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

La aparición de reacciones adversas, pueden tener un gran impacto en la salud de los individuos que se encuentren bajo un tratamiento medicamentoso provocando un incremento de la morbilidad y mortalidad así como el costo del tratamiento farmacoterapéutico. La farmacovigilancia contribuye a la base de las investigaciones para la seguridad de los medicamentos; toda la información sobre las reacciones adversas pueden generarse por notificación voluntaria de los médicos, en el ejercicio privado o público, en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permiten obtener información sistemática de diversas fuentes.^{9,10}

El porcentaje de hospitalizaciones causadas por reacciones adversas a medicamentos se calcula en un 10 % en diferentes países, y pueden ser mucho mayores si se consideran determinadas patologías, por ejemplo, las hemorragias digestivas.^{6, 7,8}

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

En la Gran Bretaña, asumiendo que el 10 % de las reacciones adversas a los medicamentos se reconocen y se reportan, el número de reacciones medicamentosas serias debe de ser de unas 47,000 cada año. Sin embargo la incidencia de reacciones medicamentosas graves por medicamentos prescritos se ha estimado como 180,000 casos por año.⁷

Las primeras reacciones se describen con el uso de la seroterapia. En 1902, con la introducción del fenobarbital, comienzan a describirse los primeros casos de reacción.

Para 1930 con la llegada de las sulfas se reportan reacciones frecuentes, posteriormente a mediados de la década de los 40, cuando se estaba en auge la penicilina hubo reportes de reacciones alérgicas a la misma.^{12, 13,14}

Para 1937, en EE.UU. murieron 107 personas incluyendo 34 jóvenes a consecuencia de un elixir de sulfanilamida preparado con dietilen glicol producido por la compañía Massengly, esto da origen a que en 1938 la Food and Drug Administration (FDA) comenzara monitorizar la toxicidad de los medicamentos en etapas previas a su comercialización, sin exigir todavía pruebas de eficacia de los mismos.¹⁶

En 1947, se descubre el antibiótico cloranfenicol producido a partir de *Streptomyces venezuelae* el cual fue utilizado para tratar un brote de tifo en Bolivia, lo cual tuvo un buen resultado, pero para 1950 se advirtió que podía causar

discrasias sanguíneas graves y en 1952 se publica el primer libro sobre reacciones adversas a medicamentos.^{17, 18}

En 1952 la Asociación Médica Americana y el *Council on Pharmacy and Chemistry* establecen el primer registro oficial de efectos adversos de drogas en los casos de discrasias sanguíneas.¹⁹

En 1960, la FDA comienza a recolectar datos de efectos adversos de drogas y patrocina el programa de monitoreo de efectos adversos en hospitales. El hospital *Johns Hopkins* y el programa de *Boston Collaborative Drug Surveillance* desarrollan estudios de efectos adversos a corto plazo de drogas.^{20, 21}

Así pues el problema de las reacciones adversas no es nuevo, sólo la atención sobre estas es reciente y ha cambiado la perspectiva; en la actualidad se emplean en el mundo más de 10,000 entidades químico-farmacéuticas con finalidades terapéuticas.

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

La llamada explosión farmacológica después de la Segunda Guerra Mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inevitablemente a la muerte o a una grave incapacidad.²²

El progreso de la explosión farmacológica se acompaña del desastre de la talidomida, la cual se comercializó en 1957 por Grunentol en Alemania, se usó en Europa por su poder hipnótico no barbitúrico. La talidomida fue prescrita a mujeres gestantes de todo el mundo para contrarrestar los efectos molestos del

pico de concentración de gonadotrofina: náuseas, sialorrea, y vómito. Diez años después, la talidomida fue proscrita por que se presentaron alrededor de 10,000 casos de focomelia total o parcial, correspondientes al 1% de los hijos de las mujeres que la consumieron.

Pasaron 47 años para descubrir que la amidopirina era capaz de producir reacciones adversas graves como potente depresor de la medula ósea, 15 años para sospechar que el cinofencausaba ictericia y 11 años más para ser reconocida como reacción adversa. La aspirina tuvo también un reconocido efecto adverso; después de 39 años de su uso, causó hemorragias digestivas.

Después del desastre de la talidomida la Organización Mundial de la Salud en 1968 crea un centro de Farmacovigilancia dedicada al monitoreo de Medicamentos tratando de centralizar la información sobre seguridad de medicamentos, para este entonces eran 10 los países los que habían desarrollado esta actividad. El centro de vigilancia de la OMS se puso en marcha en Virginia, EE.UU., en una primera etapa, trasladándose luego a Ginebra y definitivamente a Uppsala, Suecia.

En la vigésima asamblea mundial de la salud se acordó una resolución para iniciar un proyecto de variabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos, dando las bases del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

En 1962 en EE.UU. se requirió el Informe de efectos adversos de las drogas a las compañías manufactureras y a la comunidad médica, incorporado este requisito el Reino Unido a partir de 1964; y en Suecia desde 1965.

En USA en 1983: doxylamine (bendectin) es retirada del mercado por su fabricante debido al costo de litigar para defender el fármaco acusado de ser teratógeno.

En Panamá se realizó en 1999, una tesis de maestría en salud pública, en donde se implementa un programa piloto para recabar información sobre reacciones

adversas a medicamentos (RAM), falla farmacéutica (FF) Y falla terapéutica (FT) concluyéndose que del total de 45 notificaciones de RAM, que de FF y FT durante la aplicación del programa. También se observó que las mujeres son más afectadas por las RAM (53.57%). Junto, se encontró que los pacientes que se encontraban en los grupos de edad de 0 a 15 años y de 61 años y más fueron los que presentaron una mayor frecuencia (ambos con 28.57 %).^{22,23, 24}

De los medicamentos que causaron RAM sobresalieron los antimicrobianos y de todas estas reacciones la mayoría eran de tipo A (71.43%). La piel fue el órgano más afectado por estas reacciones, las mismas produjeron 2 muertes (5.71%) y en su mayoría (22.86%) se presentaron en pacientes hospitalizados. Las instituciones estatales presentaron un mayor porcentaje (78.57%) de notificaciones y los farmacéuticos fueron los profesionales de la salud que se distinguieron por el mayor número de notificaciones. Como resultado de la evaluación del programa piloto, la Organización Mundial de la Salud decidió poner en marcha la primera fase operativa del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos y cambiar el centro a Ginebra, Suiza. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se decidió el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas y, finalmente, se definió que es una reacción adversa.

Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente, en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia; ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos. Hasta el momento, 71 países se han unido al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos.^{9, 25,26}

1. Argentina (1994)
2. Armenia (2001)
3. Australia (1968)
4. Austria (1991)
5. Bélgica (1977)
6. Brasil (2001)
7. Bulgaria (1975)
8. Canadá (1968)
9. Chile (1996)
10. China (1998)
11. Costa Rica (1991)
12. Croacia (1992)
13. Cuba (1994)
14. Chipre (2000)
15. Republica Checa (1992)
16. Dinamarca (1968)
17. Egipto (2001)
18. Estonia (1998)
19. Fiji (1999)
20. Finlandia (1974)
21. Francia (1986)
22. Alemania (1968)
23. Ghana (2001)
24. Grecia (1992)
25. Guatemala (2002)
26. Hungary (1990)
27. Islandia (1990)
28. India (1998)
29. Indonesia (1990)
30. Iran (1998)
31. Irlanda (1968)
32. Israel (1973)
33. Italia (1975)
34. Japón (1972)
35. Jordania (2002)
36. Republica de Korea (1992)
37. Letonia (2002)
38. Macedonia (2000)
39. Malasia (1990)
40. **México (1998)**
41. Moldova (2003)
42. Marruecos (1992)
43. Países Bajos (1968)
44. Nueva Zelanda (1968)
45. Noruega (1971)
46. Omán (1995)
47. Perú (2002)
48. Filipinas (1995)
49. Polonia (1972)
50. Portugal (1993)
51. Rumania (1976)
52. Rusia (1998)
53. Serbia y Montenegro (2000)
54. Singapur (1993)
55. Eslovaquia (1993)
56. Sudáfrica (1992).
57. España (1984)
58. Sri Lanka (2000)
59. Suecia (1968)
60. Suiza (1991)
61. Tanzania (1993)
62. Tailandia (1984)

63. Tunes (1993)

64. Turquía (1987)

65. Ucrania (2002)

66. Reino Unido (200)

67. Uruguay (2001)

68. Estados Unidos (1968)

69. Venezuela (1995)

70. Vietnam (1999)

71. Zimbabue (1998)

México ingresa en 1998 al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos, previo establecimiento del Centro Nacional en 1989 con su programa de Farmacovigilancia.²⁶

El Centro Estatal de Farmacovigilancia en Michoacán se integró el día 13 de agosto de 1999 coordinado por la Secretaría de Salud como cabeza de sector, en los cuales estuvieron presentes los integrantes de salud (ISSSTE, IMSS, SEDENA, XXI ZONA MILITAR Y SSM). Se hicieron presentes también el Colegio de Médicos de Michoacán, La Asociación de Odontólogos del Estado, las Escuelas Y Facultades relacionadas como fueron, Medicina, Enfermería, Químicos y Odontólogos.

Claro también se hizo presencia de representantes del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, así como el Hospital General “Dr. Miguel Silva”. En el 2001 el mismo Centro pasa a formar parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospechas de 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 registro sanitario y comercialización de medicamentos.

Por otro lado, en el periodo agosto 2006- julio 2007 el reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos fue de un total de 39 personas, para el periodo agosto 2007-julio 2008 fueron 109 personas que presentaron alguna reacción adversa a algún medicamento oncológico esto solo en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos”.

El propósito del Centro Nacional de FV es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la Industria químico 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 RAM en Uppsala, Suecia.

En relación a la Ley, en 1997 se reforma la Ley General de Salud: Capítulo IV, artículo 58 fracción V bis, relacionado con la notificación de RAM. En 1998, se reforma el Reglamento de Insumos para la Salud, Título segundo, Capítulo I, sección quinta, artículo 38. Mientras que la Norma Oficial Mexicana entró en vigor el 16 de noviembre del 2004, en la cual se establece la instalación y operación de la FV (NOM 220-SSA1- 2002).

Actualmente, en México el número de RAM reportadas es bajo: entre 1990 y 1997 era menos de 100, en 1999 aproximadamente 500, en el 2000 fueron 800, en el 2002 cerca de 2200 y para el 2004 se reportaron 5200, aproximadamente (datos obtenidos del Programa Nacional de FV, 2005). La meta actual es alcanzar un número de reportes de RAM semejantes a los estándares internacionales en un lapso de 5 años a partir del 2005.^{9, 28, 29}

La farmacología es el estudio de los efectos de los fármacos, la farmacología clínica es el estudio de los efectos de las drogas en animales y seres humanos. La fármacoepidemiología es el estudio del uso y efectos de los fármacos en un gran número de personas con especial atención en los efectos adversos de las mismas y su mayor campo trasciende de la comercialización de las drogas.⁴⁰

La farmacovigilancia es el conjunto de métodos observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos en las etapas previas de control y evaluación de los productos.

Esta herramienta nos permite detectar nuevos problemas asociados a los medicamentos o conocer su frecuencia en la población con la finalidad de mejorar el uso e indicaciones de los medicamentos por parte de los profesionales tratantes.

La disposición 5.330/97 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), en su glosario define así los siguientes términos; **el efecto adverso es la reacción adversa** es la reacción nociva o no deseada que se presenta después de la administración de un fármaco en la dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o modificar cualquier función biológica.

Evento Adverso (EA): Cualquier manifestación clínica o biológica no deseada que se represente durante el tratamiento con un medicamento o especialidad medicinal, el cual no tiene necesariamente una relación de causalidad con el tratamiento realizado o con el estudio clínico en ejecución.

Evento Adverso serio: Es aquel que cumple con los siguientes criterios: produce la muerte o genera riesgo de vida, requiere o prolonga una hospitalización, produce una anomalía congénita o defecto al nacer o produce una incapacidad persistente significativa.

Las RAM pueden clasificarse en 3 grupos integrando con conceptos químicos, farmacológicos y clínicos.^{40, 41,42}

Reacciones tipo A

Son generalmente dependientes de la dosis

Son predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento y por tener tasa elevada de morbilidad y tasas de mortalidad bajas.

Reacciones tipo B

No son predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento, ni dependen de las dosis, tienen una morbilidad baja y una tasa de mortalidad elevada.

Reacciones tipo C

Fueron definidas a partir de la controversia que surgió cuando el grupo universitario del programa de diabetes reportó haber observado incrementos en la mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus que emplearon hipoglucemiantes orales, lo que posteriormente dió lugar a que se hayan relacionado numerosas exposiciones a los medicamentos con la frecuencia de algunos padecimientos, de aquí que estas reacciones se definan como; incrementos en la frecuencia de un determinado padecimiento en los pacientes que utilizan un fármaco en particular comparativamente con la frecuencia del mismo en los pacientes no expuestos a dichos medicamento.

Categorías de causalidad

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

1. Definitiva: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente.

El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

2. Probable: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en

relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

3. Posible: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

4. Improbable: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

5. Condicional/no clasificada: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

6. No evaluable/inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.^{43, 44, 45,46}

Algoritmo de naranjo

Consiste en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías de Efectos Adversos a Medicamentos.

Utiliza diez (10) preguntas que pueden responderse con sí, no, no se sabe; respuestas según las cuales se le asignara los puntajes, que finalmente, al sumarse dan un resultado que corresponden al grado de causalidad del evento. **(Véase anexo 2)**

Entre todas las subespecialidades de la medicina interna, la oncología es quizá la que más ha contribuido al avance de la práctica médica en los últimos 20 años gracias a la identificación de tratamientos curativos en diversos cánceres mortales. Sin embargo, la naturaleza del tratamiento oncológico y sus métodos cambian constantemente. Los protocolos clínicos exploran ahora geneterapias, manipulaciones del sistema inmunitario, estimulación de los elementos hematopoyéticos normales, inducción de diferenciación en tejidos tumorales, e inhibición de la angiogénesis.

La investigación en estos nuevos campos ha permitido su aplicación experimental, en algunos casos en sistémicas, en enfermedades no malignas.

La quimioterapia cuenta con varias ramas la cual una de ellas es la Quimioterapia del cáncer, suele referirse a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, que tiene como función el impedir la reproducción de las células cancerosas. El ataque se dirige hacia los ciclos metabólicos esencialmente para la multiplicación celular. Lo ideal es que los fármacos sólo interfieran con los procesos celulares únicos de las células malignas, sin embargo, los fármacos con que se cuentan ahora no reconocen de manera específica las células neoplásicas, sino que afectan a todas las células que proliferan, tanto normales como anormales. Dichos fármacos se denominan

medicamentos citostáticos o citotóxicos. El mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, la división celular o la síntesis de proteínas. La acción de los diferentes citostáticos varía según la dosis a la que se administre.

Antes del siglo XX, el tratamiento de las enfermedades había surgido casi al azar. Los primeros médicos vendían bálsamos y ungüentos con distintos usos, sin embargo, los principios activos apenas si se conocían y la forma en la que funcionaban era un misterio.^{30, 31, 32,33}

A finales del siglo XIX Paul Ehrlich, comienza el tratamiento con fármacos y empieza la búsqueda de sustancias químicas específicas que pudiesen utilizarse para tratar enfermedades concretas. El tratamiento con fármacos de Ehrlich o quimioterapia resultaba demasiado tóxico para las personas que eran tratadas, por otra parte, las sulfamidas tuvieron éxito en el tratamiento de infecciones y posteriormente los demás antibióticos que curaban enfermedades que antes eran mortales y que sirvieron para consolidar la idea de quimioterapia en los médicos. El cáncer, una enfermedad procedente del interior, era una situación diferente que para los años 30 lo único que existía como tratamiento era la cirugía y la radiación.

En 1854, se sintetizó el gas mostaza, pero no fue hasta 1887 cuando se describen sus propiedades vesicantes. Durante la primera guerra mundial, la atención médica se orientó en primer término en la acción vesicante del gas mostaza en la piel, ojos y vías respiratorias, aunque más tarde se advirtió que después del contacto con él surgían signos tóxicos a nivel sistémico. En 1919, se observa que una consecuencia del gas mostaza sulfurado era la llamada leucopenia casos.

A pesar de los esfuerzos realizados, el gas mostaza y la radiación no surtían efectos en el caso de la leucemia. Rudolf Virchow, fue quien describió esta enfermedad por primera vez en 1845, al llevar a cabo un estudio de la sangre de pacientes con leucemia observó que existía una proliferación de glóbulos blancos a costa de los glóbulos rojos, que transportaban el oxígeno, y de las plaquetas.

Los pacientes con leucemia suelen tener dolor intenso en los huesos a medida que los glóbulos blancos proliferan con intensidad en la médula ósea, pero los casos más fatales suelen provocarlos una hemorragia o infecciones sin controlar.

34,35

En el año 2000, hubo 10 millones de nuevo casos de cáncer y seis millones de muertes por cáncer en todo el mundo. En EE.UU. cada año, casi 1,5 millones de individuos se enfrentan a un diagnóstico de cáncer en su vida. En estas cifras no están incluidas más de 1 millón de nuevos casos de los tipos más frecuentes de cáncer cutáneos no pigmentados y de cánceres incipientes no invasivos. Además de estas lesiones no invasivas, muchos tumores pueden curarse. A pesar de ello, de acuerdo con las estimaciones de la American Cancer Society, el cáncer produjo aproximadamente 556.000 muertes en el 2003, correspondiendo a 1,500 muertes por cáncer cada día, siendo responsables del 23 % de todas las muertes en Estados Unidos.³

Sin embargo, han surgido algunas nuevas noticias: la mortalidad por cáncer en hombres y mujeres ha disminuido durante la última década del siglo XX. Así pues ha existido progreso, sin embargo el problema todavía es abrumador.

La supervivencia global a 5 años de quienes padecen cáncer se aproxima al 40 %, lo que coloca a las enfermedades de este grupo en segundo lugar, solo después de las enfermedades cardiovasculares, como causas de mortalidad.

Actualmente, hay mejoría notable en las respuestas terapéuticas y en las tasas de supervivencia de 5 años, en muchas formas de cáncer, notablemente en leucemia y linfomas, se están curando o deteniendo una mayor proporción de cánceres, la mortalidad ha disminuido progresivamente y esto gracias a los agentes terapéuticos, como la quimioterapia.

Según estimaciones de la OMS, en 2005 7,6 millones de personas murieron de cáncer en todo el mundo y se estima que unos 84 millones de personas morirán como consecuencia del cáncer en los próximos 10 años. Los cánceres que producen mayor mortalidad en EE.UU. y en Europa son el cáncer de pulmón

(primero en hombres y segundo en las mujeres), el cáncer de mama y de útero en las mujeres y el cáncer de próstata en los varones y del estómago. Mientras en España, los cánceres más frecuentes son los del sistema respiratorio, seguidos por los del estomago, próstata, colon y mama.

Los factores de riesgo son capaces de provocar un cáncer en un porcentaje importante de los individuos expuestos a ellos. Entre estos factores se encuentra la herencia, las infecciones, las radiaciones ionizantes, los productos químicos y las alteraciones del sistema inmunológico. Se calcula que de un 5 a un 10 % de los cánceres tienen un origen hereditario y que los factores ambientales son la causa del 80 % de los canceres mismos. La relación causa efecto más demostrada es la del humo de tabaco.

La quimioterapia, en sentido estricto, es el tratamiento de cualquier proceso mediante sustancias químicas; sin embargo, se utiliza para referirse al tratamiento del cáncer mediante fármacos específicos que retrasan la tasa de crecimiento de las células tumorales. Se espera que en el futuro la quimioterapia sea más específica hacia las células tumorales malignas, explotando algunas características propias de éstas que no compartan las células normales. Hasta la fecha, sin embargo, tal propiedad no ha sido descubierta y los fármacos utilizados en quimioterapia son en general citotóxicos para toda célula en división, así pues esta falta de especificidad es responsable de algunos de los efectos secundarios indeseables de la quimioterapia.

Se ha investigado en profundidad la existencia de antígenos específicos de algunos tumores que permitan la elaboración de anticuerpos antitumorales: estos atacarían al cáncer de manera directa o constituyendo el vehículo para un fármaco quimioterapéutico.

El tipo de leucemia más voraz, la leucemia linfoblástica aguda, suele aparecer exclusivamente en niños. Sin tratamiento, el niño no suele vivir más de tres meses desde el diagnóstico. Este deterioró tan repentino indujo a muchos investigadores a considerar la leucemia infantil como una causa pérdida, un problema al que no

merecía la pena enfrentarse. Por suerte, un pequeño grupo de científicos y médicos consideró la gravedad de la enfermedad como una ventaja para probar nuevos tratamientos. Sin ninguna otra posibilidad, los niños con leucemia no tenían nada que perder. Esto brindó a los investigadores la oportunidad de comprobar si la quimioterapia podía combatir el cáncer. El objetivo consistía en interferir con los componentes básicos del ADN.

Por otra parte, existen más de 100 fármacos antineoplásicos para el tratamiento en enfermedades neoplásicas y son clasificados como:

- i. **Agentes de alquilación:** estos llevan a cabo un daño inducido al ADN celular, al incorporar grupos alquilo, y de esa manera alterar la duplicación celular
- ii. **Antimetabólicos:** se relacionan desde el punto de vista estructural con los componentes celulares normales, interfieren con la disponibilidad de nucleótidos precursores normales de la purina o de la pirimida al inhibir la síntesis de DNA o RNA. Sus efectos citotóxicos máximos son específicos de la fase S del ciclo celular.
- iii. **Antibióticos:** estos fármacos deben su acción citotóxica a sus interacciones con el DNA, que desorganizan la función de este. Son específicos del ciclo celular.
- iv. **Inhibidores de los microtúbulos:** diversas sustancias derivadas de las plantas que se emplean como fármacos contra el cáncer trastornan este proceso al afectar el equilibrio entre las formas polimerizadas y despolimerizadas de los microtúbulos, con producción consecuente de citotoxicidad.
- v. **Hormonas esteroideas y sus antagonistas**
- vi. **Otros agentes quimioterápicos:** cisplatino y carboplatino, etopósido, procarbina, L- asparaginasa, interferones.

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

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

Todo esto ha significado que ahora en los inicios del siglo XXI en pediatría oncológica, y en nuestro país, existan más posibilidades de curación (más del 65%) que de fallecer por una enfermedad maligna, lo contrario a lo ocurrido antes de la década de los 60-70.^{36, 37,38}

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al avance científico y tecnológico se han creado nuevos tratamientos en pacientes con diagnósticos de neoplasias como lo es la quimioterapia; debido a la tasa de defunción, la quimioterapia ha apresurado el tratamiento a, lo cual conlleva a que estos quimioterapéuticos sean inespecíficos y ocasionen reacciones adversas.

III.JUSTIFICACION

No se tiene seguimiento verdadero el programa de farmacovigilancia, para identificar todas las reacciones adversas a medicamentos y que es importante detectar los efectos adversos que tienen una incidencia baja.

IV. HIPOTESIS

Existen reacciones adversas a medicamentos de incidencia baja no descritas asociadas a los medicamentos oncológicos en pediatría.

V. OBJETIVO GENERAL

Conocer las reacciones adversas de incidencia baja asociados a medicamentos oncológicos en pediatría.

V. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Verificar la presencia de reacciones adversas a medicamentos oncológicos tomando en cuenta el diagnóstico.
- Clasificar las reacciones adversas de acuerdo al algoritmo de Naranjo.
- Cuantificar los riesgos de las reacciones.
- Notificar correctamente los resultados de las reacciones adversas obtenidos en oncología.

VI. METODOLOGIA

En el presente estudio se llevó a cabo de manera prospectiva, transversal, observacional y descriptivo;

El universo se constituyó por todos los niños menores de 15 años de edad, que en su estancia presentaron una reacción adversa a los medicamentos oncológicos y que solicitaron su atención en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos”.

Los criterios de inclusión fueron todos los niños menores desde el nacimiento hasta los 15 años de edad que presentaron alguna reacción adversa de medicamento oncológico, que tuvieron atención en la consulta externa, urgencias y hospitalización de nuestro nosocomio.

Los criterios de exclusión, se consideraron a todos los mayores de 15 años y a los que pudieron presentar reacciones adversas fuera del nosocomio.

Criterios de eliminación, se eliminaron a aquellos pacientes que no presentaron los datos suficientes para poder realizar el reporte.

Las variables de estudio fueron: reacción adversa, variables universales (género, edad, peso y estatura), consecuencia del evento, descripción del evento, medicamento sospechoso (nombre genérico, nombre comercial, dosis, fecha de caducidad, número de lote, laboratorio productor), fecha de la administración, vía de administración, motivo de prescripción, medicamentos concomitantes, valoración de la reacción adversa, consecuencia del evento adverso). (Anexo 1)

Las variables cualitativas fueron: reacción adversa, género, consecuencia del evento, datos clínicos, medicamento sospechoso, nombre comercial, nombre genérico, laboratorio productor, vía de administración, motivo de prescripción, medicamentos concomitantes, valoración de la reacción (algoritmo de Naranjo).

Las variables cuantitativas fueron: edad, peso, estatura, dosis, caducidad y fecha de administración.

Fuentes de información

Se usó el formato SSA-03-021 para informar las reacciones adversas a los medicamentos oncológicos pediátricos. (Anexo 1 y 1.1).

Las metodologías de recolección fueron mediante entrevistas a los pacientes que presentaron la reacción adversa, llenado los datos suficientes para realizar el reporte de manera escrita, teniendo también una base de datos respaldados de manera correcta en el programa de Microsoft Excel 2007.

El análisis estadístico se basó en números absolutos, porcentajes y haciendo uso de medidas de tendencia central y de dispersión.

VII. RESULTADOS

Del total de 2457 pacientes ingresados a oncología pediátrica se presentaron 90 casos de pacientes con reacción adversa a medicamentos oncológicos durante el periodo del 1 de agosto del 2009 al 31 de julio del 2010, en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” (**Tabla y gráfico 1**).

La relación con la afección de alguna reacción adversa es del 63% para el género masculino correspondiente a 57 casos y del 37 % para el femenino con 33 casos tomando de referencia los 90 casos (**Gráfico 2 y tabla 2**).

El resultado con respecto a la variable edad fue; para los menores de 1 año es representado por 3 (3.33%) casos, los de 1 a 5 años por 35 (40%) casos, de 6 a 10 años por 29(33%) casos y de 10 a 16 años 23 (27 %) casos (**Gráfico 3 y Tabla 3**).

En relación al peso los del rango 11-20 kg son los más afectados con 38 (42.22%) casos, después los de 21 a30 kg con 21 (23.33%) casos, le siguen de manera consecutivas los de 31 a40 kg con 11(12.22%) casos, de 1 a10 kg con 8 (8.88%), de 41 a50 kg con 6 (6.66%) casos y los de 51 a60 kg con 6 (6.66%) casos; los dos últimos grupos los menos afectados (**Gráfico 4 y Tabla 4**).

Con respecto a la estatura los de mayor afección fueron los que están dentro del rango de 120 a137 cm con un total de 21(23.33%) casos reportados, seguidos por los que están dentro del rango de 84 a 101 cm con 19(21.11%) casos, los que siguen son los del rango 102 a119 cm con 13(14.44%) casos reportados, los de 48 a65 cm, 66 a83 cm con 10(11.10%) casos para cada uno, los de 156 a173 cm con 9 (10.00%) casos, los de 138 a155 cm con 7 (7.77%) casos reportados y finalmente al parecer los menos afectados van son los que miden entre 29 y 47 cm con 1 (1.10%) casos(**Grafico 5 y Tabla 5**).

El fármaco con mayor frecuencia de reacciones adversas es el metotrexate con 35 (38.88%) casos, seguido del etóposido con 10 (11.11%) casos, la

doxorubicinaliposomal y la vincristina que al parecer tiene la misma frecuencia con 9 (10%) casos cada uno, el ácido folínico y el cisplatino con 3 (3.33%) casos cada uno, la ciclofosfamida, carboplatino y el filgastrim con 2 (2.22%) casos cada uno, el que menos causó reacción adversa fue la actinomicina D con 1 (1.11%) de casos. Existen otros 10 (11.11%) casos pero no son por medicamentos oncológicos(**Tabla 6**).

La reacciones adversa más frecuente es la fiebre con 45 (21.22%) casos, neutropenia con 42 (19.81%) casos, mucositis 24 (11.32%) casos, emesis y náuseas con 16 (7.54%) casos cada uno, dolor abdominal con 10(4.71%) casos, diarrea 8(3.77%) casos, pancitopenia 7 (3.30%) casos, cefalea 6 (2.83%) casos, eritema y adinamia con 5 (2.35%) cada uno, alopecia y rinorrea 4 (1.88%) casos cada uno, mialgia, rash y prurito con 3(1.41) casos cada uno, colitis neutropénica y artralgia con 2 (0.90%), artralgia, irritación, escalofrío, epistaxis, pápula, urticaria, tos con 1(0.47%) casos cada uno, estos últimos son los menos frecuentes(**Tabla 7**).

Con la clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo se determinó que un total de 0 (0.00%) casos dudosos, 19(21.11%) casos determinados como posibles, 71(78.88%) casos determinados como probables y 0 (0%) casos como definitivos(**Gráfico 6 Tabla 8**).

Durante la investigación se hizo una clasificación de acuerdo al tipo de reacción teniendo que fueron las reacciones de tipo A las más frecuentes con 88(97.77%) casos, le siguen los de tipo B con 2(2.22%) casos y al final los de tipo C con 0 (0.0%) casos(**Gráfico 7 y Tabla 9**).

Estos resultados obtenidos fueron durante el periodo del 1 de agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010, se notificó de manera ordenada y correcta cumpliendo con los objetivos señalados y con la metodología descrita.

Los datos recopilados se encuentran almacenados en una base de datos que nos muestran todas las variables cualitativas y cuantitativas del estudio realizado y que están vinculados en la misma investigación.

VIII. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos durante el periodo 1 de agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010 en el Hospital Infantil de Morelia “Profra. Eva Sámano de López Mateos” que fueron 90 casos de 2457 pacientes ingresados a oncología se encontró que en reacciones adversas a medicamentos oncológicos ha existido un descenso ya que en el año anterior se reportaron 109 casos de 4246 pacientes ingresados que comparado con la cantidad reportada durante este periodo se puede decir que el grado de causalidad de reacciones adversas a medicamentos oncológicos sigue siendo de frecuencia similar al del año anterior, esto debido a la implementación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica que permitió dar a conocer a todo el personal de salud, que la Farmacovigilancia es una herramienta importante para evitar reacciones que puedan poner en riesgo la vida del paciente y que el programa está en pie; corroborando la hipótesis planteada.

Los pacientes con un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) han tenido un notable resultado porque tienen la frecuencia más alta (45.55%) de reacciones adversas esto podría ser por el tipo de cáncer, ya que es mucho más dañino poder contrarrestar células sanguíneas.

El género masculino fue el más afectado con un 57 (63%) a pesar de que el nivel de ingreso al nosocomio con referencia al sexo fue casi similar, por lo que se puede decir que los pacientes de mayor afección podrían ser los del sexo masculino.

Los pacientes de edad de entre 1 a 5 años fueron los más susceptibles a una reacción adversa esto es por el tipo de ingreso que una mayor parte se encuentra en este rango de edad; por otra parte, los menos afectados son los menores de 3 años de edad.

Los pacientes con el peso promedio de 11 a 20 kg son los que han presentado la mayor frecuencia (42.22%) de reacciones adversas mientras que los menos

afectados son los de 41 a 50 y de 51 a 60 con 6(6.6%) ya que son pacientes de mayor edad que su frecuencia de ingreso es disminuida.

Con relación a la estatura el rango de 120 a 137 cm (23.33%) y de 84 a 101 cm (21.11%), son los que se encuentran en una mayor proporción, que analizando los datos de peso, estatura y edad, se nota una estrecha relación con referencia en los resultados.

De acuerdo a la revisión de la literatura y los resultados de la presente investigación con respecto a programas de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas de los medicamentos oncológicos con mayor agresividad han estado el metotrexate, vincristina, etopósido y la doxorubicinaliposomal con las reacciones más frecuentes: fiebre, neutropenia, mucositis, emesis, náuseas, dolor abdominal.

Los resultados obtenidos son similares a los de la bibliografía donde se muestra que la fiebre (21.22%), la neutropenia (19.81%) y la mucositis (11.32%) muestra que son las sobresalientes y más representativas.

En la clasificación de acuerdo al algoritmo de Naranjo tuvimos que la calificación más frecuente de las reacciones adversas está entre 5 y 8 catalogados como probables, se pudieran alcanzar puntuaciones más altas pero debido a la falta de respuestas de preguntas sobre la administración de un placebo, a la presencia del medicamento sospechosos en sangre, a la dosis disminuidas o aumentadas, estas cuestiones en la mayoría de los pacientes no se realizan y por eso no podemos tener una calificación más exacta para determinar si efectivamente fue reacción adversa al medicamento.

De los pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos oncológicos el tipo más común fue el de tipo A con 88(97.77%) casos (dependientes de la dosis), el cual es el más significativo debido que depende de la dosis y son predecible con base en las acciones farmacológicas del medicamento.

IX. CONCLUSIONES

El programa de farmacovigilancia establecido, ha demostrado que las reacciones adversas son de elevada frecuencia de reacciones adversas a medicamentos oncológicos en el Hospital Infantil de Morelia Michoacán.

Los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda son los más susceptibles a presentar reacciones Adversas a los medicamentos oncológicos.

Los del sexo masculino tienen una probabilidad más alta de poder presentar reacción adversa a algún tratamiento de quimioterapia y con edades de 1 a 5 años la probabilidad aumenta.

Los pacientes que están entre los pesos de 11 a 20 kg y con estatura de 120 a 137 cm, tendrán que vigilarse de manera más continua por que pueden ser susceptibles a reacciones adversas repetitivas.

La fiebre, neutropenia, mucositis y la emesis son las reacciones adversas más esperadas seguidas de dolor abdominal, diarrea, pancitopenia, cefalea, alopecia y reacciones dérmicas siendo menos frecuentes las últimas; todas estas reacciones son causadas principalmente por el metotrexato, etopósido, doxorubicina liposomal y la vincristina, sin embargo, de los otros neoplásicos no mencionados también pueden llegar a presentar alguna reacción adversa no esperada.

La vía de administración más usada para los tratamientos de quimioterapia es la intravenosa ya que es la única vía más eficaz y rápida para contrarrestar un cáncer y por su puesto es como se lleva a cabo en el Hospital Infantil.

En la interacción fármaco-receptor para la quimioterapia ocurren procesos químico-metabólicos en el cual las células cancerosas incorporan a un proceso metabólico una sustancia falsa, que lo inhibe y al final muere; sin embargo, el proceso es el mismo para las células no cancerosas y esto es lo que nos conlleva

a la presencia de una reacción adversa o efecto secundario y gracias a la investigación a la administración de un fármaco concomitante que disminuye algunos de los efectos Adversos.

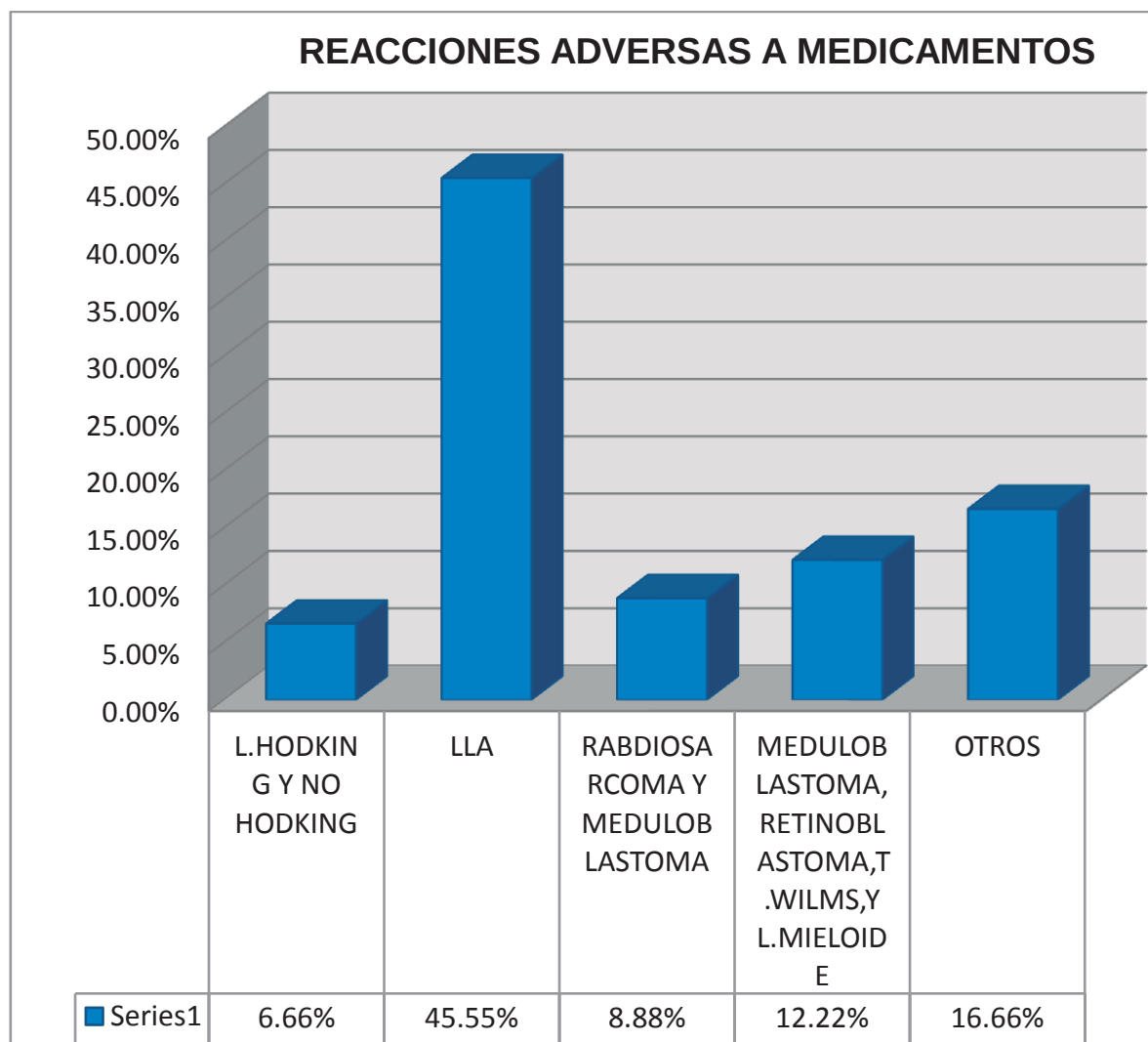
Casi todas las reacciones adversas a medicamentos oncológicos (78.88%) son probables, ya que existen publicaciones que comprueban que los fármacos producen los efectos adversos mencionados y por lo tanto son clasificados como reacciones adversas tipo A, probables.

El programa de farmacovigilancia en el Hospital Infantil “Profra. Eva Sámano de López Mateos” se encuentra en proceso de crecimiento, ya que en años anteriores no se contaba con este sistema de vigilancia Epidemiológica, pero gracias a la integración de nuestro país al programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, en 1998 y al Departamento de Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Hospital Infantil de Morelia se ha podido lograr llevar acabo un registro de todas las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos oncológicos dentro de todo el Nosocomio.

Una señal de Farmacovigilancia según la OMS, es un “aviso sobre la existencia de información que sugiere una posible relación causal entre un evento indeseable y la utilización de un medicamento. Dicha información puede ser completamente nueva o complementaria a información preliminar parcial. Usualmente se necesita más de una sola notificación para detectar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada en la notificación.”

X. TABLAS Y GRAFICOS

Gráfico 1. Frecuencia en diagnóstico con reacciones adversas en oncología pediátrica, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010.



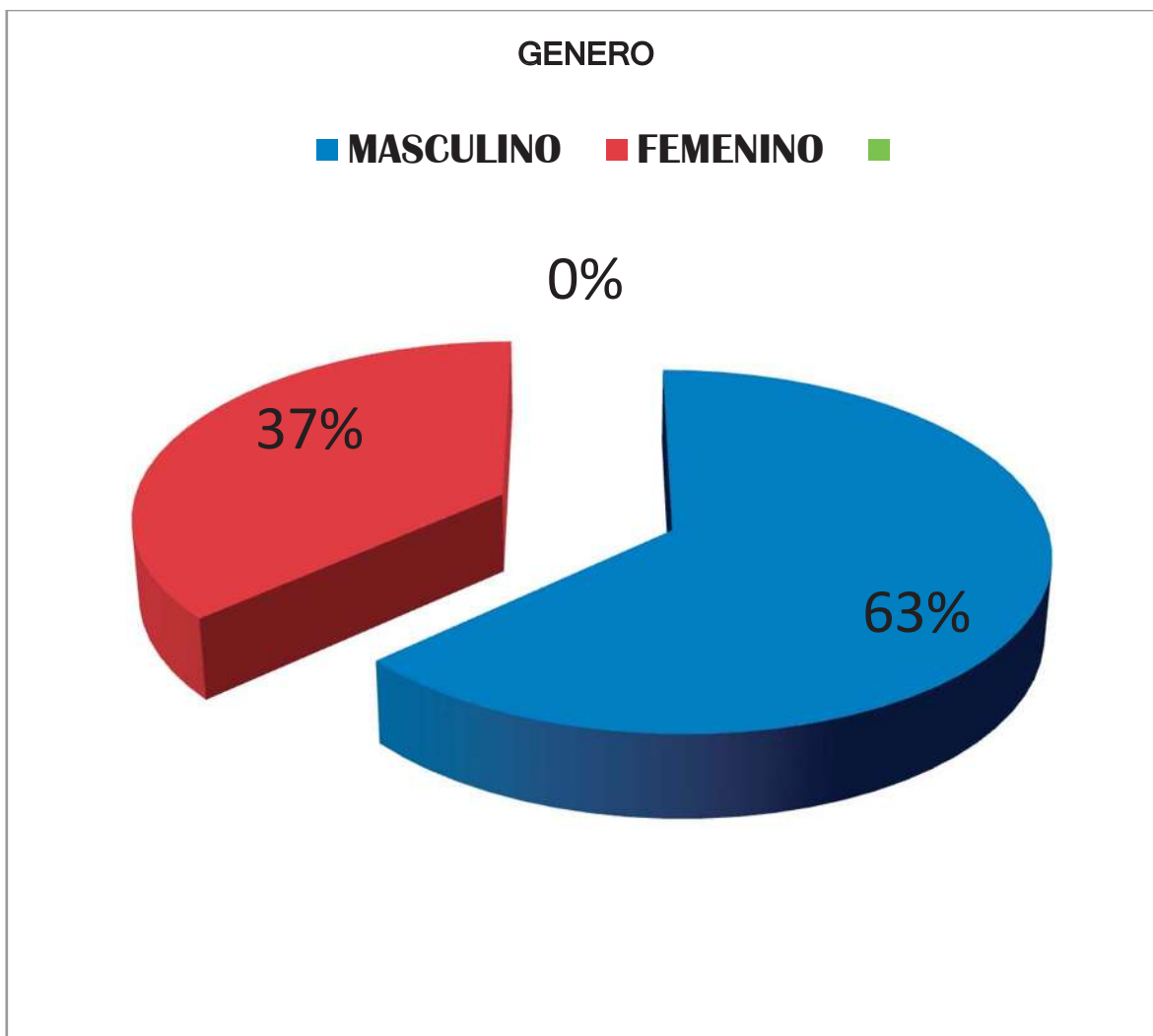
FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de

Tabla 1. Tabla de Frecuencia de Diagnósticos con Reacciones Adversas en Oncología pediátrica, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010.

Diagnostico	Frecuencia	Porcentaje
L.HODKING Y NO HODKING	6	6.66%
LLA	41	45.55%
RABDIOSARCOMA Y MEDULOBLASTOMA	8	8.88%
MEDULOBLASTOMA,RETINOBLASTOMA,T.WI LMS,Y L.MIELOIDE	11	12.22%
OTROS	15	16.66%
TOTAL	90	99.97%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Grafico 2. Distribución Porcentual de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos acuerdo al Sexo. Periodo 1 de Agosto del 2009 al 31 de Agosto del 2010



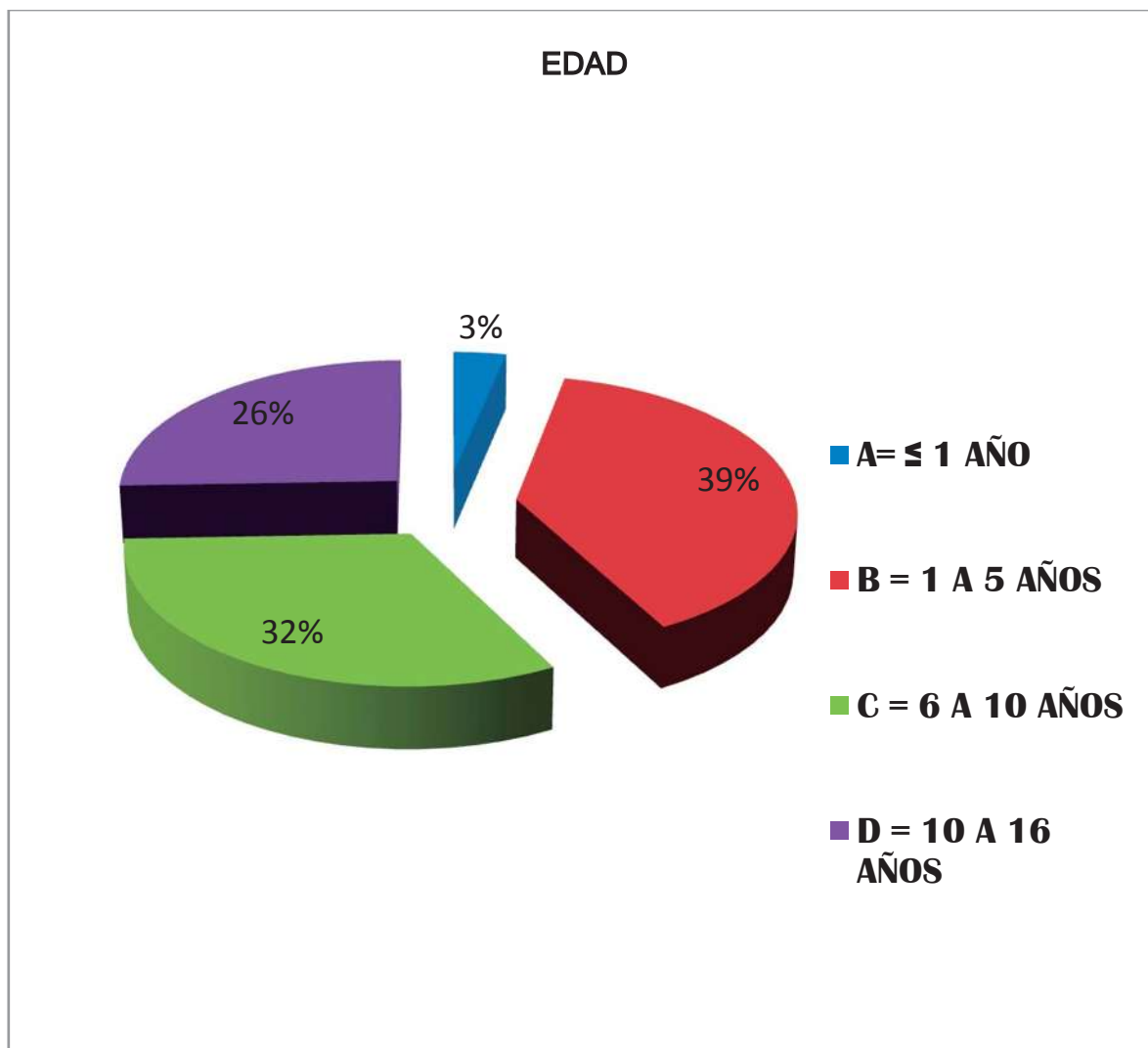
FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Tabla 2. Tabla de frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos de acuerdo al Sexo. Periodo 1 de Agosto del 2009 al 31 de Agosto del 2010

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	57	63%
FEMENINO	33	37%
TOTAL	90	100 %

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Grafico 3. Distribución Porcentual de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos de acuerdo al Grupo de Edades correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010.



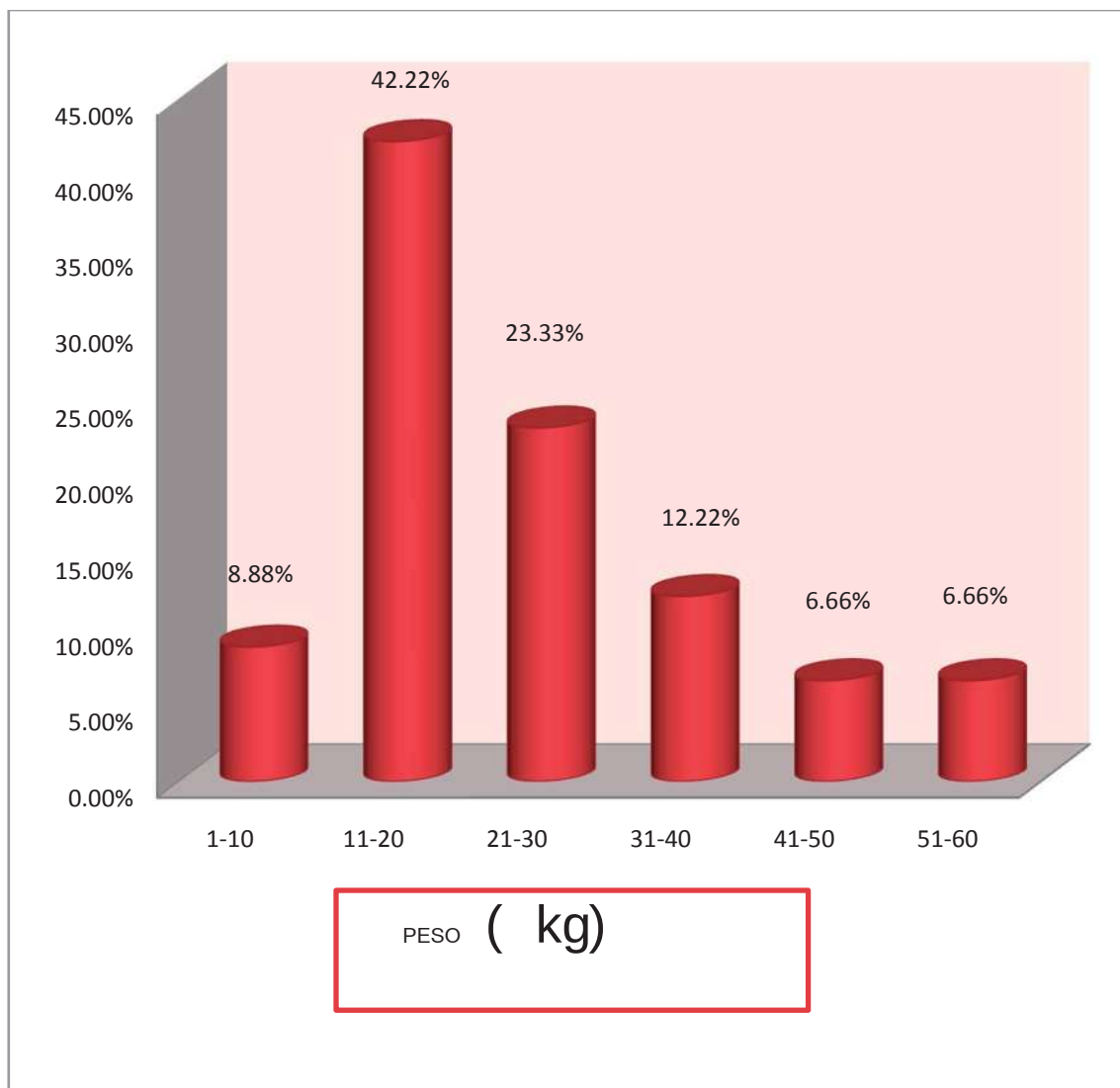
FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Tabla 3. Tabla Distribución de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos de acuerdo al Grupo de Edades correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010.

EDADES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A= ≤ 1 AÑO	3	3.33%
B = 1 A 5 AÑOS	35	40%
C = 6 A 10 AÑOS	29	33%
D = 10 A 16 AÑOS	23	27%
	90	100%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Grafico 4. Distribución Porcentual de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos de acuerdo al Grupo de Peso correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010



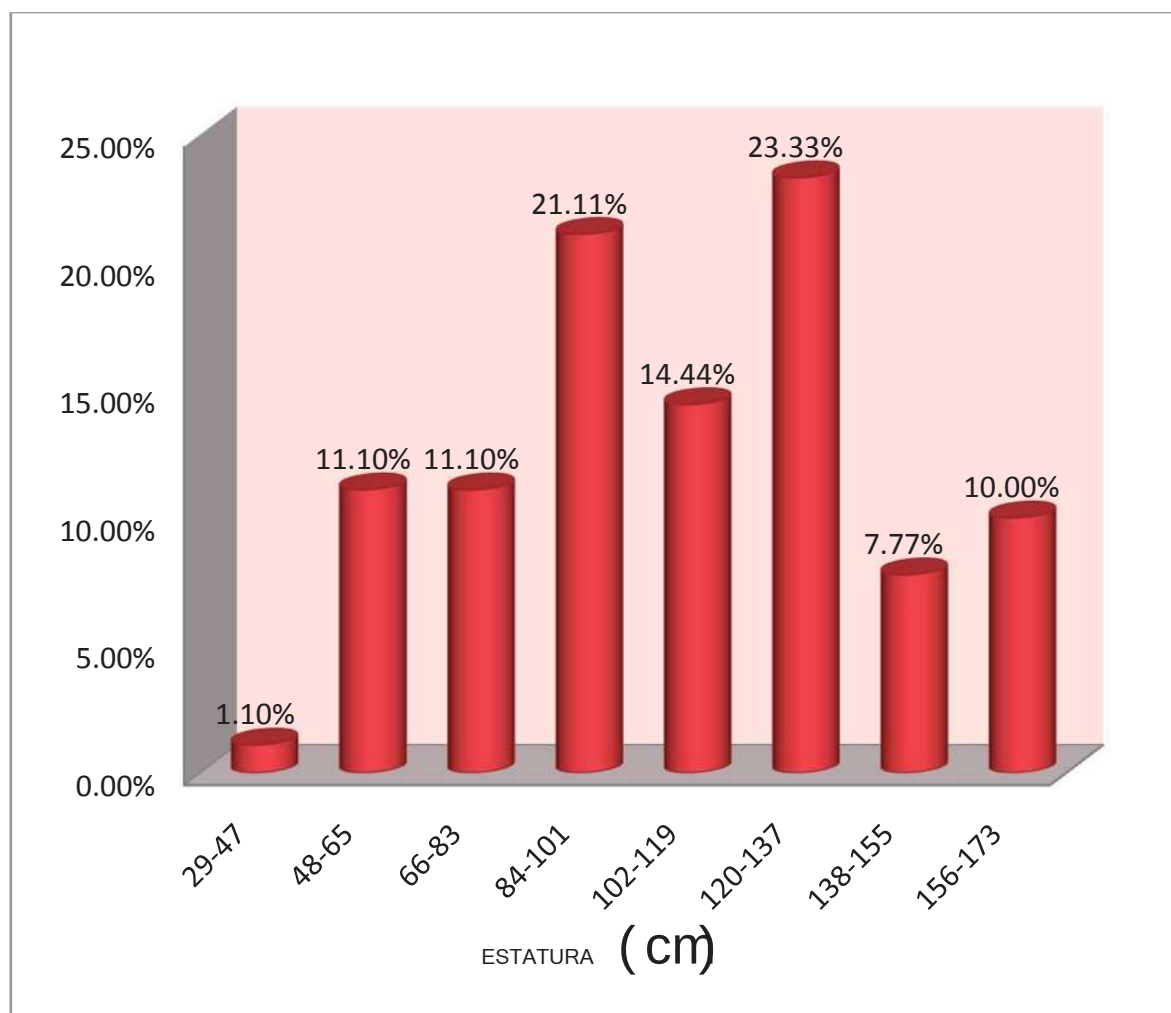
FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Tabla 4. Tabla Distribución de frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos de acuerdo al Grupo de Peso correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010

Peso (kg)	Frecuencia	Porcentaje
1-10	8	8.88%
11-20	38	42.22%
21-30	21	23.33%
31-40	11	12.22%
41-50	6	6.66%
51-60	6	6.66%
Total	90	99.97%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Grafico 5. Distribución Porcentual de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos de acuerdo a los Rangos de Estatura correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Tabla 5. Tabla Distribución de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos de acuerdo a los Rangos de Estatura correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010.

Estatura (cm)	Frecuencia	Porcentaje
29-47	1	1.10%
48-65	10	11.10%
66-83	10	11.10%
84-101	19	21.11%
102-119	13	14.44%
120-137	21	23.33%
138-155	7	7.77%
156-173	9	10.00%
	90	99.95%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Tabla 6. Tablade Frecuencia de Medicamentos Oncológicos que causaron alguna Reacción Adversa correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010

MEDICAMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Metotrexate	35	38.88%
Etoposido	10	11.11%
DoxorrubicinaLiposomal	9	10%
Vincristina	9	10%
Citarabina	4	4.44%
Ácido Folinico, Cisplatino	3 cada uno	6.66%
Ciclofosfamida, Carboplatino, Filgastrim	2 cada uno	6.66%
Actinomicina D	1	1.11%
Otros no Neoplásicos	10	11.11%
Total	90	99.97%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

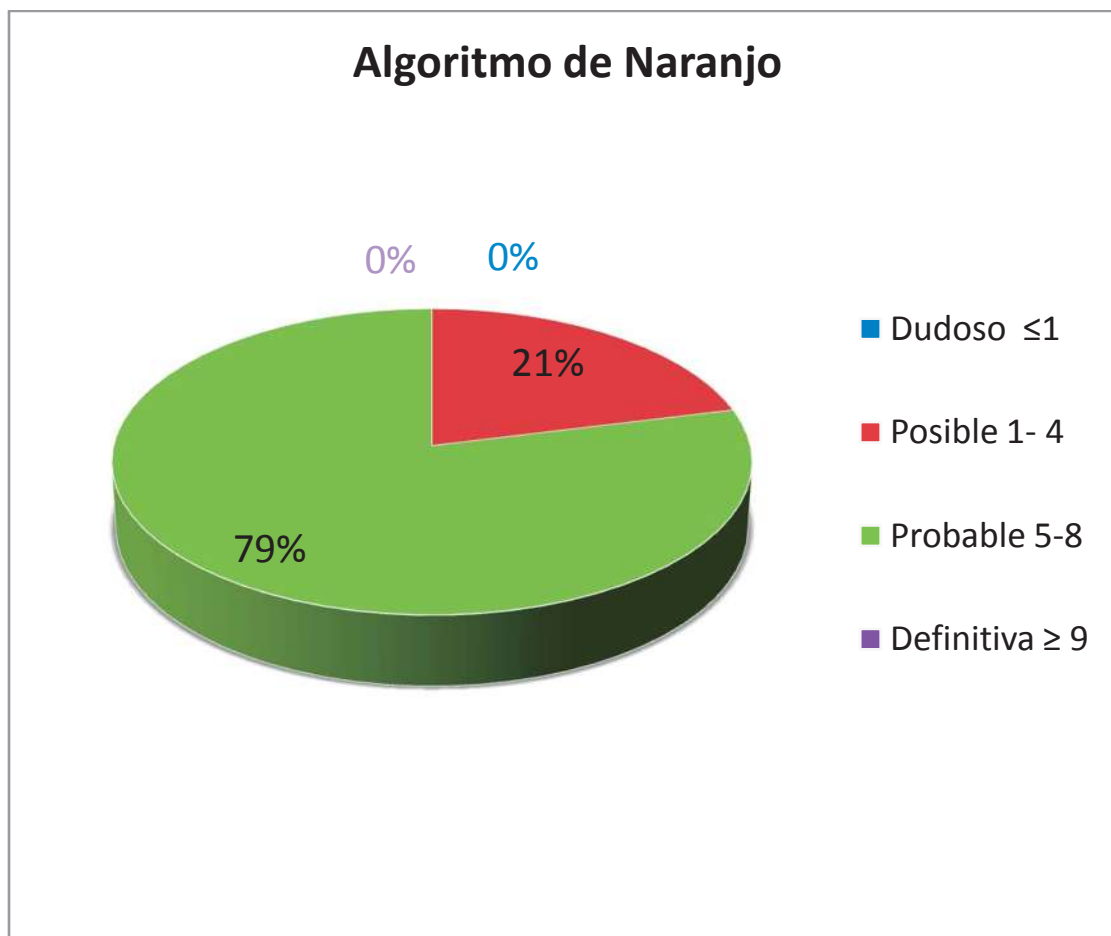
Tabla 7. Tablade Frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos Oncológicos correspondientes, del 1 de Agosto del 2009 al 31 de Julio del 2010.

Reaccion	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	45	21.22%
Neutropenia	42	19.81%
Mucositis	24	11.32%
Emesis	16	7.54%
Nauseas	16	7.54%
Dolor Abdominal	10	4.71%
Diarrea	8	3.77%
Pancitopenia	7	3.30%
Cefalea	6	2.83%
Eritema	5	2.35%
Adinamia	5	2.35%
Alopecia	4	1.88%
Rinorrea	4	1.88%

Mialgia	3	1.41%
Rash	3	1.41%
Prurito	3	1.41%
Colitis Neutropenia	2	0.90%
Artralgia	2	0.90%
Flebitis	1	0.47%
Irritación	1	0.47%
Escalofrió	1	0.47%
Epistaxis	1	0.47%
Pápulas	1	0.47%
Urticaria	1	0.47%
Tos	1	0.47%
Total	212	99.82%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Grafico 6. Distribución Porcentual de clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo correspondientes a las Reacciones Adversas a Medicamentos Oncologicos, del 1 de agosto del 2009 al 31 de julio del 2010.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Tabla 8. Tabla de clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo correspondientes, del 1 de agosto del 2009 al 31 de julio del 2010.

Algoritmo	Frecuencia	Porcentaje
Dudoso ≤ 1	0	0.00%
Posible 1- 4	19	21.11%
Probable 5-8	71	78.88%
Definitiva ≥ 9	0	0%
Total	90	99.99%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Grafico 7. Distribución Porcentual del Tipo de Reacción Adversa a Medicamentos Oncologicos más frecuente, del 1 de agosto del 2009 al 31 de julio del 2010.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

Tabla 9. Tabla de clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos Oncologicos de acuerdo al Algoritmo de Naranjo correspondientes, del 1 de agosto del 2009 al 31 de julio del 2010.

Tipo	Frecuencia	Porcentaje
REACCION TIPO A	88	97.77%
REACCION TIPO B	2	2.22%
REACCION TIPO C	0	0%
	90	99.99%

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato SSA-03-021 Informe de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. Historial de pacientes.

XI. ANEXOS

**Formato SSA-03-021. INFORME DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSAS A
LOS MEDICAMENTOS**

ANEXO 1



SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS



ANTES DE LLENAR EL FORMATO LEER CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO

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

DEBERÁ LLENARSE EN LETRA DE MOLDE O A MÁQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SECRETARÍA DE SALUD

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

I. DATOS DEL PACIENTE

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

II. DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

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

III. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Fechas de la Administración Inicio: Año Mes Día Término: Año Mes Día	Motivo de Prescripción
¿Se retiró el medicamento sospechoso? ☐ Si ☐ No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? ☐ Si A Cuanto? _____ ☐ No		¿Se cambió la Farmacoterapia? ☐ Si ¿A cuál? _____ ☐ No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe Si no se retiró el medicamento, ¿Persistió la reacción? ☐ Si ☐ No ☐ No se sabe

IV. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

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

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

Formato SSA-03-021

Anexo 1.1

V. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

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

VI. PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

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

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

INSTRUCTIVO DE LLENADO.**SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS**

(LA INFORMACIÓN QUE LISTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL) ESTE INFORME DEBE SER ENVÍADO A LA SUBDIRECCIÓN EJECUTIVA DE FARMACOVIGILANCIA Y FARMACOVIGILANCIA RÍO RHIN No. 57, COL. CUAUHTÉMOC, DELEG. CUAUHTÉMOC, C.P. 06500, MÉXICO D.F. E-mail: farmacovigilancia@salud.gob.mx mcbecerril@salud.gob.mx	
1- INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DE LA SOSPECHA RAMO EVENTO ADVERSO a) INICIALES DEL PACIENTE. Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente. b) FECHA DE NACIMIENTO. Indicar año, mes y día en que nació el paciente. c) EDAD. En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas, informar la edad y género del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre. d) GÉNERO. Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino. e) ESTATURA. Indicar la estatura del paciente en cm. PESO. Indicar el peso del paciente en kg.	3- INFORMACIÓN DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS a) Señalar en primer término al fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación comercial, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señalar la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción. b) CONSIDERACIONES DEL EVENTO. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.
2- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA O EVENTO ADVERSO a) INICIO DE LA REACCIÓN. Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento. b) DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACIÓN. Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presunto que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precisar el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento debe comunicarse como una reacción adversa. c) CONSECUENCIAS DEL EVENTO. Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.	4- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE a) Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación, así como, la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.
	5- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA a) Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnósticos, alergias, embarazo, etc.
	6- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN a) Para laboratorios productores: Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. b) Notificador inicial. Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

CONSIDERACIONES GENERALES

	SI	NO	NO SE SABE	Puntos
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿La RA mejoro cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la RA tras la re-administración del medicamento?	-1	+1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la RA cuando se administró un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el medicamento en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0	
10. ¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0	
Interpretación. > 1 Dudosa; 1-4 Posible; 5 a 8 Probable; > 9 Definitivo				

XII. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2002.
2. Strong LB. What is Pharmacoepidemiology? In: Strong BL: Pharmacoepidemiology. Ed., N York, J Wiley & Sons, 1995, p3-14.
3. Major S., Badr S., Bahlawan L. et al. Drug related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence associations and relation to self medicating behavior. Clin Pharmacol Ther 1998; 64:450-461
4. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reaction. En: Davies DM, editor. Davies's textbook of adverse reactions drug. New York; USA: Oxford University Press; 1997. P.44.
5. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting and running a pharmacovigilance centre. Uppsala, Sweden: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2000.
6. Strong LB. What is Pharmacoepidemiology? In: Strong BL: Pharmacoepidemiology. Ed., N York, J Wiley & Sons, 1995, p -14.
7. Medavar C: Power and Dependence: Social Audit on the Safety of Medicine. Social Audit Ltd. London, UK, 1992.
8. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloranphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 1969; 208: 2045-50.

9. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of surveillance. JAMA 1964; 188: 976-83
10. Erill S. Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas de los medicamentos. En: Laporte J, Salv JA, editores. Avances en terapéutica 5. Barcelona, España: Salvat Editores; 1974. p. 124-148.
11. Walter Vasen, Roxana M, Florentino, Comité de Farmacovigilancia y Servicio de Emergencias, Hospital Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires MEDICINA (Buenos Aires) 2006; 66: 257-262
12. Diane Pérez, Farmacovigilancia, Cuide su Salud Derechos Reservados © Comercio Mas, S.A. de C.V. 2004. Disponible en: URL: <http://www.esmas.com/salud/home/avances/387254.html>
13. Fundación Instituto Catalá de Farmacología Última modificación: 10/5/2007 FICF© 1998 – 2007. Disponible en: URL: http://www.icf.uab.es/farmavigila/presenta_e.htm.
14. International Society of Drug Bulletins ISDB EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance – January 2005 Barnett, Helen, DTB (ISDB), United Kingdom Becker-Brüser, Wolfgang, Arznei-telegramm (ISDB), Germany Beermann, Björn, MPA (ISDB), Sweden Disponible en: URL: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/ISDB/Declaration.pdf>.
15. Farmacovigilancia y reacción adversa. Última actualización 12/08/2005 © Merck, Colombia Disponible en: URL: <http://www.merck.com.co/mcsa/site/wmsp.nsf/vstRefConPorTit/Marco%20Te%C3%B3rico?opendocument>
16. Geiling EMK, Cannon PR. Pathogenic effects of elixir of sulfonamide (diethylene glycol) poisoning. JAMA 1938; 111: 919-26.

17. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloranphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969; 208: 2045-50.

18. Meyler L: Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier, 1952.

19. Erslev AJ, Winrobe NN. Detection and prevention of drug induced blood dyscrasias. *JAMA* 1962; 181: 114-9.

20. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drugreactions. I. Methods of surveillance. *JAMA* 1964; 188: 976-83.

21. Miller RR, Greenblatt DJ. Drug Effects in Hospitalized Patients. New York: Wiley, 1976.

22. Amaya Mendia. Laboratorios LEO Pharma, S.A. Barcelona España, 30-03 - 2007 Disponible en:

URL: <http://www.leopharma.es/C1256AD9005120BB/adbd/9F239AF3969EC808C12571E200321A1E?OpenDocument>

23. Unidad de Farmacovigilancia laboratorios Elmor S.A. Material revisado y aprobado por el Director Médico y Farmacéutico patrocinante de Laboratorios Elmor S.A. 2006. Disponible en:

URL: <http://www.laboratorioselmor.com.ve/seccion.asp?pid=29&sid=2989>

24. Sociedad Española de Farmacovigilancia Clínica (S e f c), farmacovigilancia Última actualización por AEMPS en Febrero de 2005. Disponible en: URL: <http://www.se-fc.org/0400.php>

25. Leopoldo Salvatierra. Programa Universitario de Farmacovigilancia, Farmacia- Enfermería- Medicina- Odontología. - Copyright © 2004 Página de

Farmacovigilancia Última modificación: 16 de Febrero de 2004. Disponible en:
URL:<http://www.ciimet.org/farmacovigilancia/introduccion.html>

26. Introducción a la Farmacovigilancia. Secretaria de Salud, Dirección General de Control de Insumos para la salud, Centro Nacional de FV. México, enero de 1995, pp. 14.

27. Hacia una política farmacéutica integral para México. SSA, COFEPRIS. 1ª Ed. 2005, pp 83-87.

28. www.cofepris.gob.mx

29. Herbst AL, Ulferder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-81.

30. Wright P. Untoward effects associated with practolol administration: Oculocutaneous syndrome. Br Med J 1975; 1: 595-8.

31. Ticrynafen recalled. (Editorial) FDA Drug Bull 1980; 10:3-4.

32. Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. Br Med J 1977; 1: 1500-5.

33. Committee on Safety of Medicines. Osmosin (Controlled release indomethacin). London: Committee on Safety of Medicines, Current Problems N° 11, 1983.

34. Elizabeth Kübler-Ros. Abrazos Asociación de Familias de Niños Oncológicos - Asoc. Civil Tratamiento del cáncer Monday, April 30, 2007 Disponible en:

URL:<http://asociaciondefamiliasabrazos.blogspot.com/2007/04/tratamiento-del-cancer.html>

35. Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. *SeguimFarmacoter* 2004; 2(1): 24-28. Disponible en: URL: http://www.farmacare.com/revista/n_4/024-028.pdf

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

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

38. Strong LB. What is Pharmacoepidemiology? In: Strong BL: *Pharmacoepidemiology* Ed., N York, J Wiley & Sons, 1995, p3-14.

39. Herbest AL, Ulferder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878-81.

40. Wright P. Untoward effects associated with practolol administration: Oculocutaneous syndrome. *Br Med J* 1975; 1: 595-8.

41. Ticrynafen recalled. (Editorial) *FDA Drug Bull* 1980; 10:3-4.

42. World Health Organization. Technical Report Nr. 498. Geneva: The organization; 1972.

43. Strom B. Pharmacoepidemiology. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons; 1994.
44. Decreto sobre funciones del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA - Decreto 1290 de 1994 (Jun 22).
45. Geiling EMK, Cannon PR. Pathogenic effects of elixir of sulfonamide (diethylene glycol) poisoning. JAMA 1938; 111: 919-26.