



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“Farmacovigilancia intensiva para determinar la incidencia y la
severidad de las reacciones adversas asociadas al uso terapéutico del
cisplatino en pacientes pediátricos”.**

TESIS

Que presenta

C.D. KARLA YAZMÍN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS EN LA ESPECIALIDAD DE FARMACOLOGÍA

Directores de tesis

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

Dra. Patricia Elena Clark Peralta

México, D.F.

Diciembre, 2013

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca con número de registro 270313 otorgada para la realización de este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. Gilberto Castañeda Hernández y la Dra. Patricia Clark Peralta por sus consejos y enseñanzas durante la realización de este proyecto.

A los Doctores Liliana Favari Perozzi, Carlos Hoyo Vadillo y Jorge Alberto Sánchez Rodríguez por su valiosa contribución en la elaboración del presente trabajo.

Al personal del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI por las facilidades brindadas para el desarrollo del proyecto.

Al M. en C. Osvaldo Daniel Castelán Martínez, al Dr. Rodolfo Rivas Ruiz y al T.L.C. Felipe Rodríguez Islas por su apoyo y conocimientos transmitidos durante este periodo.

A mis compañeros de maestría, que más que amigos se convirtieron en una familia para mí.

DEDICATORIA

*A mí hermosa Valentina , a mí Abraham, a mis padres,
hermanos y a mis viejitos.*

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Epidemiología del cáncer infantil	1
1.2. Tratamiento antineoplásico.....	1
1.3. Cisplatino	2
1.3.1. Mecanismo de acción	2
1.3.2. Farmacocinética	3
1.4. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)	4
1.4.1. Reacciones adversas al cisplatino.	5
1.4.1.1. Vómito.....	5
1.4.1.2. Neutropenia febril.....	6
1.4.1.3. Alteraciones electrolíticas.....	7
1.4.1.4. Mucositis	7
1.4.1.5. Ototoxicidad.....	8
1.5. Clasificación de las Reacciones Adversas a los Medicamentos.....	8
1.5.1. Tiempo de aparición	8
1.5.2. Severidad	9
1.5.3. Causalidad	9
1.6. Farmacovigilancia.....	10
1.6.1. Métodos de Farmacovigilancia	10
1.6.2. Farmacovigilancia en México	11
1.7. Factores de riesgo: <i>Odds ratio</i> (OR) o razón de momios	12
2. JUSTIFICACIÓN.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. Objetivo General.....	14
3.2. Objetivos Particulares.....	14
4. METODOLOGÍA	15
4.1. Diseño y universo del estudio.	15
4.2. Cálculo de tamaño de muestra.....	15
4.3. Criterios de inclusión	15
4.4. Criterios de no inclusión	15
4.5. Consideraciones éticas.....	16

4.6. Captura de las reacciones adversas al cisplatino.....	16
4.7. Análisis Estadístico.....	17
4.7.1. Análisis de los factores de riesgo.....	18
5. RESULTADOS.....	21
5.1. Análisis descriptivo.....	21
5.2. Análisis de los factores de riesgo.....	23
6. DISCUSIÓN.....	27
7. CONCLUSIONES.....	31
8. PERSPECTIVAS.....	33
9. REFERENCIAS.....	33

RESUMEN

El cisplatino es un fármaco antineoplásico esencial para el tratamiento tumores sólidos. Sin embargo, presenta una serie de reacciones adversas que pueden limitar su uso en la práctica clínica. En México no existen cifras de incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas al cisplatino, debido a la falta de estudios de farmacovigilancia y a la escasa participación en los programas de notificación espontánea. El presente estudio da a conocer datos acerca de la incidencia, la severidad y los factores de riesgo involucrados en la aparición de reacciones adversas al cisplatino, con el objetivo de sentar las bases que servirán en la toma de decisiones por parte del personal médico y, de esta forma, contribuir a la optimización de su uso en pacientes pediátricos.

OBJETIVO. Determinar la incidencia, severidad y factores de riesgo de las reacciones adversas asociadas al uso terapéutico del cisplatino en pacientes pediátricos con cáncer.

MÉTODOS. Estudio de farmacovigilancia intensiva realizada en una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos tratados con cisplatino del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó una revisión de sus expedientes clínicos para obtener datos demográficos y registrar las RAM asociadas al cisplatino. Se calculó la incidencia de las RAMs y se clasificaron de acuerdo a su severidad y tiempo de aparición. Para determinar la severidad, las RAM se clasificaron conforme a la NOM-220-SSA1-2012. De acuerdo al tiempo de aparición se clasificaron como inmediatas, tempranas, retardadas y tardías. Se utilizó el algoritmo de Naranjo para definir la causalidad. Se determinaron los factores de riesgo mediante el cálculo de OR y OR ajustado con intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS. Noventa y cinco pacientes integraron la cohorte, de los cuales, el 92.6% desarrollaron por lo menos una reacción adversa al cisplatino. Las reacciones adversas con mayor incidencia fueron vómito (68.5%), neutropenia febril (62.1%), alteraciones electrolíticas (57.9%), ototoxicidad (37.5%) y mucositis (34.7%). De acuerdo a su severidad, tiempo de aparición y causalidad, el 75% de las reacciones fueron moderadas, el 62% tempranas y el 70% probables, respectivamente. Los factores de riesgo asociados a la presencia de las reacciones adversas al cisplatino fueron para vómito: administración de epirrubicina concomitante (OR 6.61, [IC 95% 1.34-32.54]), edad mayor a 4 años (OR 4.40, [IC 95% 1.76-11.0]) y dosis mayor a 90 mg/m² (OR 22.1, [IC 95% 4.84-101.2]); para neutropenia y fiebre: administración concomitante de doxorrubicina (OR 5.86, [IC 95% 2.36-14.53]) y administración profiláctica del factor estimulante de colonias de granulocitos (OR 3.20 [IC 95% 1.34-7.59]); para mucositis: presencia de neutropenia y fiebre (OR 6.07, [IC 95% 1.66-22.22]); y para ototoxicidad: dosis acumulada mayor a 500 mg/m² (OR 3.65, [IC 95% 1.24-10.76]).

CONCLUSIÓN. Los valores de incidencia y severidad varían entre cada una de las reacciones adversas en la población pediátrica mexicana. Los factores de riesgo asociados al cisplatino (uso concomitante de antraciclinas, dosis acumulada de cisplatino, edad mayor a 4 años, uso profiláctico de filgrastim y presencia de neutropenia) sientan las bases para la toma de decisiones por parte del personal médico y, con ello, lograr la optimización de los esquemas basados en cisplatino.

ABSTRACT

Cisplatin is an essential anticancer drug to treat solid tumors. However, it has a number of adverse reactions that can limit its use in clinical practice. There are no figures in Mexico regarding the incidence and severity of adverse reactions associated with cisplatin. This is because pharmacovigilance studies are limited and spontaneous reporting programs are lacking. The present study discloses data on the incidence, severity and risk factors involved in the occurrence of adverse reactions to cisplatin. This study will serve in decision making policies by the medical staff and in this way, it will contribute to the optimization of its use in pediatric patients.

PURPOSE. To determine the incidence, severity and risk factors of adverse reactions associated with the therapeutic use of cisplatin in pediatric patients with cancer.

METHODS. Pharmacovigilance intensive in a retrospective cohort of pediatric patients treated with cisplatin at the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez and Pediatrics Hospital, National Medical Center Siglo XXI. A review of their medical records was performed to obtain demographic data and record the RAM associated with cisplatin. We calculated the incidence of ADRs and were classified according to their severity and time of onset. To determine the severity, ADRs were classified according to NOM-220-SSA1-2012. According to the time of onset were classified as immediate, early, delayed and late. Naranjo's algorithm was used to define causality. Were determined risk factors by calculating OR and OR adjusted with confidence intervals at 95%.

RESULTS. Ninety-five patients comprised the cohort, of whom 92.6 % developed at least one adverse reaction to cisplatin. The adverse reactions with highest incidence were vomiting (68.5 %), febrile neutropenia (62.1%), electrolyte disturbances (57.9 %), ototoxicity (37.5 %) and mucositis (34.7%). According to their severity, onset time and causality, 75% of the reactions were mild, 62% early and 70% probable, respectively. Risk factors associated with the presence of adverse reactions to cisplatin were: vomiting: concomitant administration of epirubicin (OR 6.61 , [95% CI 1.34-32.54]) , age greater than 4 years (OR 4.40, [95% CI 1.76 -11.0]) and higher dose to 90 mg/m² (OR 22.1 [95% CI 4.84-101.2]), neutropenia and fever: concomitant administration of doxorubicin (OR 5.86 , [95% CI 2.36-14.53]) and prophylactic granulocyte colony stimulating factor (OR 3.20 [95% CI 1.34-7.59]); mucositis: presence of neutropenia and fever (OR 6.07 [95% CI 1.66-22.22]); and ototoxicity : cumulative dose greater than 500 mg/m² (OR 3.65, [95% CI 1.24-10.76]).

CONCLUSION. The incidence and severity values vary between each of adverse reactions in Mexican pediatric population. Risk factors associated with cisplatin (concomitant use of anthracyclines, cumulative dose of cisplatin, children greater than 4 years old, prophylactic use of filgrastim and presence of neutropenia) will contribute to decision-making policies by the medical staff and thus will help to optimize schemes based on cisplatin.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de vómito de acuerdo a la CTCAE.	18
Tabla 2. Clasificación de neutropenia según la OMS.	19
Tabla 3. Clasificación de mucositis de acuerdo a la OMS.	19
Tabla 4. Escala de ototoxicidad de acuerdo a la SIOP de Boston.	20
Tabla 5. Características clínicas y de tratamiento de los pacientes.	22
Tabla 6. Clasificación de las RAM de acuerdo a su severidad, tiempo de aparición y causalidad.	23
Tabla 7. Factores de riesgo para presentar vómito de moderado a severo.	23
Tabla 8. Factores de riesgo para presentar neutropenia y fiebre.	25
Tabla 9. Factores de riesgo para presentar mucositis grado 2 a 4.	26
Tabla 10. Factores de riesgo para desarrollar ototoxicidad.	27

GRÁFICA

Gráfica 1. Incidencia de las reacciones adversas al cisplatino.

21

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN. Ácido Desoxirribonucleico.

cddp. Cisdiaminodicloroplatino

N7. Nitrógeno 7

RAM. Reacciones Adversas a los Medicamentos

mg/m². Miligramo por metro cuadrado

°C. Grados Centrígrados

FECG. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

ROS. Especies Reactivas de Oxígeno

NOM. Norma Oficial Mexicana

CTCAE. Common Terminology Criteria for Adverse Events

OMS. Organización Mundial de la Salud

mm³. Milímetros cúbicos

SIOOP. International Society of Pediatric Oncology

dB. Decibeles

Hz. Hertz

IMC. Índice de Masa Corporal

OR. Odds Ratio

IC. Intervalo de Confianza

NI. No Incluido

NA. No se Ajustó

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del cáncer infantil

En las últimas cuatro décadas, la supervivencia de los pacientes pediátricos con cáncer ha alcanzado cifras superiores al 80%.¹ En México, cerca de 4000 niños son diagnosticados con cáncer al año, cuya edad de aparición fluctúa entre los 2 y los 14 años.² Los principales tumores malignos que se presentan en la población pediátrica mexicana son las leucemias, los linfomas, los tumores del sistema nervioso central, los sarcomas de tejidos blandos, los tumores óseos, los retinoblastomas, entre otros.³ Las leucemias representan el 30% de las neoplasias malignas, 17% corresponden a linfomas, mientras que el 53% corresponde a tumores sólidos.⁴

1.2. Tratamiento antineoplásico

El tratamiento del cáncer combina diversas modalidades terapéuticas, entre las que se encuentran la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, según el tipo de neoplasia. En la década de los 50 se comenzó a desarrollar la quimioterapia, que aumentó la posibilidad de curación al ejercer una acción generalizada y contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas de los tumores sólidos tratados solo con cirugía.^{5,6} Los protocolos de tratamiento con quimioterapia se basan en la administración simultánea de múltiples antineoplásicos con distintos mecanismos de acción, lo que se conoce como quimioterapia combinada.

En general, los antineoplásicos ejercen su acción de diversas formas y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo con la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos. Así, estos fármacos se clasifican, de acuerdo a su mecanismo de acción y a su origen, en agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, hormonas y antagonistas y fármacos diversos. Dentro de los agentes alquilantes se encuentra el cisplatino, que si bien no alquila formalmente al ADN, tiene la propiedad de formar enlaces covalentes con el

ácido desoxirribonucleico, que es el principal mecanismo de acción de este tipo de fármacos.⁷

A pesar de que la quimioterapia ha contribuido a elevar la supervivencia de los pacientes con cáncer, su principal limitación es la toxicidad. En general, los fármacos antineoplásicos interfieren con el ciclo celular de todas las células del organismo, especialmente de aquellas que presentan alto grado de división celular. La afectación de células o tejidos no tumorales explica el desarrollo de diversas reacciones adversas en pacientes tratados con este tipo de fármacos. También suelen ser afectados órganos como el riñón, hígado, miocardio, pulmón, oído, entre otros.

1.3. Cisplatino

En 1965, Barnett Rosenberg y Van Camp identificaron por primera vez los complejos de coordinación de platino como posibles fármacos antiproliferativos, al observar que se inhibía la proliferación de la bacteria *Escherichia Coli* con el paso de corriente entre electrodos de platino. El cis-diaminodicloro-platino II (cddp) fue el compuesto con mayor actividad antitumoral en sistemas experimentales y mostró ser efectivo para el tratamiento de tumores de testículo, ovario, cabeza y cuello, vejiga, esófago, pulmón y colon.⁸

1.3.1. Mecanismo de acción

El cisplatino es un complejo inorgánico divalente que presenta un átomo de platino con dos átomos de cloro en posición *cis* y dos grupos amino. Es administrado por vía intravenosa y una vez que llega al líquido extracelular, penetra en las células por difusión y mediante un transportador activo de cobre.⁹ En el interior celular, los dos átomos de cloruro se hidrolizan fácilmente, en principio en el medio extracelular esto no ocurre por las elevadas concentraciones del anión de cloro, mientras que en la célula

éstas se ven mermadas y ello facilita el desplazamiento del cloruro por una molécula de agua, quedando el fármaco activo. A este proceso se le denomina acuación, dando como resultado una molécula con carga positiva. Una vez activo, el complejo de platino se dirige al núcleo celular en donde se une al ADN. Esto ocurre debido a la estructura misma del ADN, donde las nucleobases de su interior le confieren características hidrofóbicas y su superficie polianiónica causada por los grupos fosfato junto con la carga positiva de los complejos activos de platino favorece las interacciones electrostáticas entre ambos, logrando situar el fármaco en los alrededores del ADN, facilitando con ello la formación posterior de los aductos responsables de la eficacia del cisplatino.¹⁰ El N7 de la guanina es un sitio particularmente reactivo que conduce a enlaces cruzados de platino entre guaninas adyacentes en la misma cadena de ADN; también se forman con facilidad enlaces cruzados guanina-adenina y pueden ser críticos para la citotoxicidad.¹¹ Una vez formados los aductos, se inhibe la replicación y la transcripción del DNA que conduce a roturas y codificaciones erróneas que, si son reconocidas por p53 y otras proteínas de control, induce la apoptosis.⁹

1.3.2. Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, el cisplatino es eliminado del plasma de forma bifásica con vidas medias de 25 a 49 minutos y de 58 a 96 horas. El 90% se une rápidamente a las proteínas plasmáticas, y el 10% restante, compuesto predominantemente por el fármaco original, se elimina en el transcurso de minutos. El cisplatino se acumula en el hígado, riñones, testículos e intestinos, pero penetra poco en el sistema nervioso central, permaneciendo en los tejidos hasta por 180 días después de su administración.¹² La excreción es principalmente por vía urinaria. Sin embargo, es incompleta y prolongada; el 43% se excreta en 5 días. La excreción biliar es mínima.⁷

1.4. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se definen como cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, por lo que resulta importante diferenciarla de un evento adverso, que se define como cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse con el uso de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.¹³

Se estima que cerca del 75% de los sobrevivientes de cáncer sufren una RAM relacionada con su terapia.¹⁴ Estas reacciones son más frecuentes y más severas en la población infantil,¹⁵ lo que conlleva a la remisión de los pacientes a las unidades hospitalarias. Del 1 al 18% de admisiones a los hospitales lo hacen como resultado de una reacción adversa.¹⁶ Además, se ha observado que la manifestación de una reacción adversa es la causa de una de cada 40 consultas en la práctica general. Entre el 35 y 70% de las RAM son prevenibles; sin embargo, figuran entre las diez causas principales de defunción en todo el mundo.¹⁷

Además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, las RAM generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, como la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de análisis clínicos y de medicamentos para su tratamiento.¹⁸ Se ha estimado que las RAM cuestan en promedio \$3500 dólares por paciente en Estados Unidos y Canadá.¹⁹ Por lo tanto, la prevención de las RAM representa un ahorro significativo para los sistemas de salud, beneficiando principalmente a los países donde los recursos destinados a este sector son limitados.

1.4.1. Reacciones adversas al cisplatino.

El cisplatino es un fármaco esencial para el tratamiento de diversos tumores sólidos. Sin embargo, presenta una serie de reacciones adversas que pueden limitar su uso en la práctica clínica. Entre las reacciones adversas asociadas al uso del cisplatino se encuentran vómito, neutropenia febril, alteraciones electrolíticas, mucositis, ototoxicidad, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, entre otras.

1.4.1.1. *Vómito.*

El cisplatino es uno de los fármacos antineoplásicos con mayor potencial emético. El vómito se presenta en el 90% de los pacientes, manifestándose en las primeras 6 horas después de la administración del cisplatino,²⁰ siendo éste el periodo más severo con una duración de 8 horas, pero puede prolongarse hasta 24 horas.²¹

El vómito es causado por la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines de la mucosa intestinal y la estimulación de los receptores 5-HT₃.¹⁵ El uso de antagonistas de éstos receptores (por ejemplo, ondansetrón, palonosetrón) previo a la administración del cisplatino puede prevenir la aparición del vómito. En pacientes pediátricos, la incidencia del vómito es de 39 y 77% cuando se les administra la combinación de ondansetrón-dexametasona y ondansetrón solo de manera profiláctica, respectivamente.²²

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de vómito son: predisposición a que se presente la reacción,²³ género femenino,²⁴ pacientes mayores a 4 años de edad,²⁵ dosis acumulada de cisplatino mayor o igual a 90 mg/m²,¹⁹ y uso concomitante de antraciclinas.²⁶

1.4.1.2. Neutropenia febril

La neutropenia constituye una de las reacciones adversas más comunes de la terapia antineoplásica, siendo la fiebre el síntoma de una potencial infección. La neutropenia febril se caracteriza por presentar un conteo de neutrófilos absolutos menor a 500 células/mm³ y una temperatura corporal mayor a 38.3°C.²⁷ Esta disminución de neutrófilos llega a su punto más bajo (nadir) aproximadamente entre los días 18 y 23 posterior a la administración de la quimioterapia.¹² Se estima que el 50% de los pacientes con tumores sólidos presentan algún episodio de neutropenia y fiebre durante su tratamiento antineoplásico.²⁸

Los pacientes que presentan neutropenia y fiebre generalmente son hospitalizados y tratados con antibióticos de amplio espectro. Además, la administración de quimioterapia puede retrasarse debido a un episodio prolongado de neutropenia, comprometiendo la eficacia del tratamiento antineoplásico. Los factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes, en especial el factor estimulante de colonia de granulocitos (FECG o filgrastim), se han utilizado de manera profiláctica para prevenir la aparición de neutropenia. En un metaanálisis de ensayos clínicos sobre la administración profiláctica de filgrastim en pacientes pediátricos, la presencia de neutropenia y fiebre se observó en el 59% de los pacientes a quienes se les administró filgrastim versus el 68% que no lo recibieron.²⁹ Sin embargo, se ha reportado que su uso para prevenir o disminuir la incidencia de neutropenia y fiebre no ha demostrado tener diferencias significativas en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia mielosupresora.³⁰

Se han descrito diversos factores de riesgo involucrados en la aparición de neutropenia y fiebre en pacientes tratados con cisplatino, entre los que se encuentran la edad (mayor a 4 años), el género femenino,³¹ y el uso concomitante de antracilinas.³²

1.4.1.3. Alteraciones electrolíticas

La principal vía de excreción del cisplatino es la renal, en una primera fase por filtración glomerular y posteriormente por secreción tubular.³³ La afectación renal primaria ocasionada por el cisplatino tiene lugar en el epitelio tubular, alterando el funcionamiento renal que se manifiesta, entre otras cosas, por la aparición de alteraciones electrolíticas, caracterizadas por la disminución en las concentraciones séricas de magnesio, calcio, potasio, fósforo y sodio.¹² La incidencia de alteraciones como la hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia en pacientes pediátricos tratados con cisplatino es del 14%, 26% y 29%, respectivamente.³⁴

1.4.1.4. Mucositis

La terapia antineoplásica afecta a las células que presentan alto grado de división celular, como son las células de la mucosa oral. Así, la quimioterapia produce una reacción inflamatoria conocida como mucositis, que ocasiona desde un enrojecimiento de la mucosa oral (mucositis eritematosa) hasta la aparición de úlceras que imposibilitan al paciente para ingerir alimentos (mucositis ulcerativa). Éstas lesiones suelen aparecer a partir de los 7 días posteriores a la administración de la quimioterapia.³⁵ La incidencia de mucositis oral en pacientes pediátricos oncológicos oscila entre el 41% y el 71%.^{36,37} Esta incidencia puede reducirse llevando a cabo evaluaciones de la cavidad oral antes de iniciar la quimioterapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y usando medidas preventivas durante todo el tratamiento.³⁸ Los factores de riesgo reportados para la aparición de mucositis oral son bajo peso corporal, alto nivel de ansiedad y presencia de neutropenia.^{30,39}

1.4.1.5. Ototoxicidad

La ototoxicidad producida por la administración de cisplatino se presenta entre el 22% y 70% de los pacientes tratados con este fármaco.⁴⁰ Esta alteración se caracteriza por la aparición de acúfenos e hipoacusia a altas frecuencias; una vez que el daño se presenta, la pérdida auditiva no se puede revertir.⁴¹ En niños pequeños, esta pérdida de la audición tiene un efecto en el habla, el lenguaje y el desarrollo social.⁴² Se ha relacionado la edad (menor a 4 años), el género masculino y una dosis acumulada mayor a 400 mg/m² con la presencia de ototoxicidad en pacientes pediátricos tratados con cisplatino.⁴³

El cisplatino afecta el órgano de Corti, particularmente a las células ciliadas encargadas de la transducción de la señal mecánica en un impulso nervioso. En estas células, el cisplatino produce la liberación de factores preapoptóticos y genera niveles tóxicos de las especies reactivas de oxígeno (ROS), con lo cual se pueden iniciar los mecanismos de muerte celular a través de la activación de la vía de las caspasas.⁴⁴

1.5. Clasificación de las Reacciones Adversas a los Medicamentos

1.5.1. Tiempo de aparición

De acuerdo al momento de aparición, las RAM se pueden clasificar como:²⁶

- *Inmediatas*. Se presentan desde la administración del fármaco hasta un periodo de días. Ejemplo: náusea y vómito.
- *Tempranas*. Se presentan en un periodo de días a semanas. Ejemplo: neutropenia y fiebre.
- *Retardadas*. Se presentan en un periodo de semanas a meses. Ejemplo: ototoxicidad.
- *Tardías*. Se presentan en un periodo de meses a años. Ejemplo: leucemia mieloide aguda.

1.5.2. Severidad

La Norma Oficial Mexicana (NOM) 220 de Farmacovigilancia, clasifica las RAM de acuerdo a su severidad (intensidad) en:¹³

- *Leves*. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.
- *Moderadas*. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.
- *Severas*. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

1.5.3. Causalidad

Existen diversos algoritmos para determinar la relación causa-efecto entre el medicamento y la reacción adversa. El algoritmo utilizado con mayor frecuencia es el de Naranjo, el cual consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de concluir la administración del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas. También puede

incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser fácil de aplicar. De acuerdo a este algoritmo, las RAM se clasifican según su causalidad en definida, probable, posible y dudosa.⁴⁵

1.6. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia se define como 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 información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes.¹³

1.6.1. Métodos de Farmacovigilancia

Los diversos métodos para llevar a cabo la Farmacovigilancia son:

- **Notificaciones espontáneas.** Se basa en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y el envío voluntario de esta información a un organismo que la centraliza.¹⁷ Éste método de farmacovigilancia resulta sencillo y económico, ya que no se requiere de personal específico para llevarlo a cabo. Sin embargo, el hecho de que las notificaciones sean voluntarias implica una desventaja, debido a que los profesionales de la salud no reportan las RAM a pesar de que en la NOM 220 se establece que las notificaciones son de observancia obligatoria para las instituciones y personal de salud.⁴⁶
- **Farmacovigilancia intensiva.** Se encarga de la recolección sistemática y detallada de las RAM, enfocada en medicamentos específicos o en determinados grupos de población. Incluye la captura de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de los

pacientes hospitalizados, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.¹⁷ Por medio de la farmacovigilancia intensiva se puede determinar la incidencia de las RAM y los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a presentarlas.⁴⁷ En los hospitales, el número de reportes de RAM puede elevarse hasta 30% con este método de farmacovigilancia.⁴⁷⁻⁴⁸

- **Estudios epidemiológicos**, cuya finalidad es comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y su empleo.⁴⁸

La aplicación de estos métodos de farmacovigilancia tiene como objetivo primario la notificación, evaluación y registro de las RAM, logrando con ello promover el uso racional y seguro de los medicamentos.

1.6.2. Farmacovigilancia en México

Actualmente, la notificación espontánea es la principal fuente de información en farmacovigilancia. Sin embargo, existe poca participación en el reporte de las RAM por parte del personal de salud. En el 2010, las notificaciones de RAM emitidas en nuestro país alcanzaron una cifra de 20,129 de las cuales el 58% correspondieron a la Industria Químico Farmacéutica y únicamente el 0.5% de los reportes de RAM fueron realizados por profesionales de la salud. Respecto a las notificaciones de RAM en la población infantil, en un periodo comprendido de 1999 al 2010, el Centro Nacional de Farmacovigilancia registró un total de 809 reportes de RAM de pacientes entre 0 y 16 años.⁴⁹ Por lo tanto, resulta necesario implementar otros métodos de farmacovigilancia para mejorar la calidad y cantidad de notificaciones de RAM haciendo énfasis en sectores especiales de la población, como son los pacientes pediátricos.

1.7. Factores de riesgo: *Odds ratio* (OR) o razón de momios

La razón de momios ("*odds ratio*", OR por sus siglas en inglés) es una medida de asociación que evalúa la fuerza con la que una variable o característica se asocia con otra. Este valor se obtiene mediante el uso de una tabla de contingencia o de "2x2", como se muestra a continuación:

Variable Independiente	Variable Dependiente	
		No presenta
	Presenta	
Presenta	a	b
No presenta	c	d

La fórmula para el OR es $a.d/b.c$, en donde a, b, c y d corresponden al número de pacientes que presentan o no cada una de las variables. Si el valor obtenido es inferior a 1 se considera de protección, si el valor está por arriba de uno es de riesgo, y si el valor es igual a 1 significa que no hay asociación o diferencia. Estos valores son reales siempre y cuando el intervalo de confianza (IC) de 95% no cruce la unidad, es decir, si el intervalo en sus límites (inferior y superior) está por debajo de la unidad se considera estadísticamente significativo, pero si el valor superior rebasa la unidad entonces no es estadísticamente significativo.⁵⁰

2. JUSTIFICACIÓN

El cisplatino es un fármaco esencial para el tratamiento de tumores sólidos. Sin embargo, la presencia de reacciones adversas atribuibles a este fármaco en pacientes pediátricos puede condicionar su uso en la práctica clínica. En México no existen cifras de incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas al cisplatino, debido a la falta de estudios de farmacovigilancia y a la escasa participación en los programas de notificación espontánea. El presente estudio da a conocer datos acerca de la incidencia, la severidad y los factores de riesgo involucrados en la aparición de reacciones adversas al cisplatino, con el objetivo de sentar las bases que servirán en la toma de decisiones por parte del personal médico y, de esta forma, contribuir a la optimización de su uso en pacientes pediátricos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Determinar la incidencia y severidad de las reacciones adversas inducidas por cisplatino en pacientes pediátricos mexicanos con cáncer.

3.2. Objetivos Particulares

- Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de las reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes pediátricos mexicanos con cáncer que son tratados con cisplatino.
- Clasificar las reacciones adversas al cisplatino de acuerdo a su tiempo de aparición.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño y universo del estudio.

Estudio de farmacovigilancia intensiva en una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos mexicanos tratados con cisplatino, atendidos en los servicios de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

4.2. Cálculo de tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de muestra usando la fórmula para una proporción, asumiendo un $\alpha=0.05$ o Nivel de seguridad del 95% y un $1-\beta=0.20$. Se utilizó la prevalencia de la ototoxicidad (20%) (42,43), ya que al calcular el tamaño de muestra con este porcentaje, el número de pacientes obtenido permitiría observar reacciones adversas con una incidencia mayor al 20%. Con lo anterior el estimado de tamaño de muestra fue de 95 pacientes, para obtener resultados estadísticamente significativos con un poder estadístico bilateral del 80%.

4.3. Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos con cáncer tratados con cisplatino.

4.4. Criterios de no inclusión

- Pacientes que antes de su ingreso al hospital hayan sido tratados con quimioterapia basada en platinos (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino).

- Pacientes que no hayan sido hospitalizados para recibir el tratamiento con cisplatino (quimioterapia ambulatoria).
- Falta de información en el expediente clínico.
- Pacientes que, al momento de su ingreso, presentaran alteraciones que pudieran confundirse con las reacciones producidas por cisplatino.

4.5. Consideraciones éticas.

El protocolo fue aprobado por las comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el número HIM/2011/016, así como por el Comité de Investigación Clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número R-2012-785-046. Para proteger la identidad de los pacientes, los registros se ingresaron a la base de datos asignándoles un número de folio.

4.6. Captura de las reacciones adversas al cisplatino.

Los números de expediente de los pacientes se obtuvieron acudiendo a la consulta externa de los servicios de oncología de cada hospital. Asimismo, se revisó el registro de oncología de los pacientes atendidos en años anteriores para incluir a aquellos que hubiesen fallecido o abandonado el tratamiento. Posteriormente, se revisaron los expedientes en el archivo clínico de cada hospital para la búsqueda intencionada de las reacciones adversas al cisplatino, así como datos clínicos de los pacientes (edad, género, tipo de tumor, farmacología concomitante, dosis acumulada, análisis de laboratorio, etc.). Toda la información fue capturada en el software FileMarker Pro versión 11 (FileMarker Inc., USA). El análisis de causalidad de las reacciones adversas se realizó mediante el algoritmo de Naranjo.

Se reportaron al Centro Institucional de Farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez únicamente las reacciones adversas de los pacientes tratados en dicho hospital, debido a dificultades para poder contactar al encargado de farmacovigilancia del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

4.7. Análisis Estadístico

Se determinó la incidencia de las RAM mediante la relación del número de pacientes que desarrollan cada una de las RAM entre los 95 pacientes que integraron la cohorte. Para las características clínicas cuantitativas (edad), se realizó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (máximos y mínimos), mientras que para la expresión de las variables cualitativas (género, farmacología concomitante, tipo de tumor y presencia o ausencia de la RAM) se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Se clasificaron las RAM de acuerdo al tiempo de aparición en inmediatas, tempranas, retardadas y tardías; conforme a su severidad, las RAM se clasificaron en leves, moderadas y severas según se describe en la NOM 220.

Para la evaluación de factores de riesgo que predisponen la presencia de las RAM se contrastaron los datos clínicos de los grupos que presentaron o no cada una de las RAM. Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Para el cálculo del riesgo de presentar cada una de las reacciones adversas, se estimó el OR con intervalos de confianza del 95% para cada una de las variables independientes cualitativas (edad, género, dosis acumulada, presencia de bajo peso corporal, fármacos concomitantes, entre otros). Se realizó una regresión logística multivariada para ajustar las variables confusoras. Tanto en el análisis bivariado como en el multivariado, se consideró como

estadísticamente significativo cuando los intervalos de confianza no cruzaron la unidad, además de presentar una $p < 0.05$.

Se utilizó el software SPSS versión 20 (IBM, USA) para realizar el análisis estadístico.

4.7.1. Análisis de los factores de riesgo

Se analizaron las reacciones adversas que presentaron una incidencia mayor al 20% (vómito, neutropenia febril, mucositis y ototoxicidad). Estas reacciones representan las variables dependientes en el análisis bivariado y multivariado.

Para el caso del vómito, se creó una variable dicotómica dividiéndose en vómito leve y de moderado a severo, de acuerdo a si requirió tratamiento farmacológico o no. En el grupo de vómito leve se consideraron los pacientes que no vomitaron o que presentaron un vómito grado 1 de acuerdo a los criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 4.03). El grupo de vómito de moderado a severo lo integraron los pacientes que presentaron vómito de grado 2 y 3. No se presentaron episodios de vómito grado 4 y 5. En la tabla 1 se muestra la clasificación de vómito de acuerdo a la CTCAE.

Tabla 1. Clasificación de vómito de acuerdo a la CTCAE.

Vómito	Características
<i>Grado 1</i>	Presencia de 1-2 episodios en 24 h
<i>Grado 2</i>	Presencia de 3-5 episodios en 24 h
<i>Grado 3</i>	≥6 episodios en 24 h; entubación para alimentación, hospitalización indicada
<i>Grado 4</i>	Consecuencias que pongan en riesgo la vida del paciente
<i>Grado 5</i>	Muerte

En el caso de neutropenia y fiebre, la variable se dividió en presenta y no presenta, debido a que todos los pacientes presentaron neutropenia

grado 4 de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la siguiente tabla se muestran los grados de neutropenia de acuerdo a la OMS:

Tabla 2. Clasificación de neutropenia según la OMS.

Neutropenia	Conteo Absoluto de Neutrófilos
<i>Grado 1</i>	1500-2000 células/mm ³
<i>Grado 2</i>	1000-1500 células/mm ³
<i>Grado 3</i>	500-1000 células/mm ³
<i>Grado 4</i>	<500 células/mm ³

Para el análisis de la mucositis, se creó la variable dicotómica de la misma forma en que se hizo el análisis del vómito, dividiéndola en leve y de moderada a severa. En el grupo de mucositis leve se consideraron los pacientes con grado 0 y 1 conforme a la clasificación de mucositis de la OMS; los pacientes con grado 2 a 4 conformaron el grupo de moderado a severo. En la tabla 3 se muestra la clasificación de mucositis de acuerdo a la OMS.

Tabla 3. Clasificación de mucositis de acuerdo a la OMS.

Mucositis	Síntomas
<i>Grado 0</i>	Ninguno
<i>Grado 1</i>	Eritema
<i>Grado 2</i>	Eritema, úlceras, puede comer sólidos
<i>Grado 3</i>	Eritema, úlceras, sólo admite líquidos
<i>Grado 4</i>	Requiere soporte enteral o parenteral

En el caso de la ototoxicidad, únicamente los expedientes que contaban con audiometría final se consideraron para el análisis de factores

de riesgo. De este modo, 23 expedientes fueron excluidos quedando 72 para ser analizados. La ototoxicidad se dividió en grado 0 y grado 1-4 (equivalente a presenta y no presenta) de acuerdo a la Escala de la International Society of Pediatric Oncology (SIOP) de Boston, que se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Escala de ototoxicidad de acuerdo a la SIOP de Boston.

Ototoxicidad	Parámetros
<i>Grado 0</i>	≤ 20 dB en todas las frecuencias
<i>Grado 1</i>	≤ 20 dB a frecuencias de 6000 Hz o más
<i>Grado 2</i>	≤ 20 dB a frecuencias de 4000 Hz
<i>Grado 3</i>	≤ 20 dB a frecuencias de 2000 Hz
<i>Grado 4</i>	≤ 40 dB a frecuencias de 2000 Hz

Las variables independientes cuantitativas como la edad y dosis acumulada se convirtieron en variables dicotómicas, definiendo los puntos de corte basados en lo descrito en la literatura. Se evaluó el peso de los pacientes al iniciar el tratamiento, considerándose con bajo peso corporal aquellas cifras que estuvieran por debajo del percentil 3; se utilizó el índice de masa corporal (IMC) para pacientes igual o mayores a 2 años y peso/talla para pacientes menores de 2 años. Se utilizó el programa WHO AnthroPlus para el cálculo de los percentiles.⁵¹ Las variables farmacología concomitante, uso de filgrastim profiláctico y paciente con neutropenia, se dividieron como presenta y no presenta.

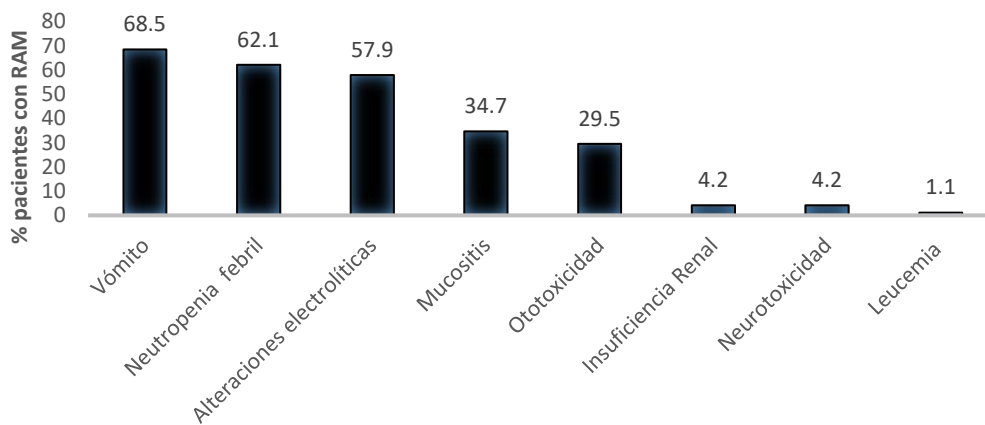
5. RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo

Un total de 109 expedientes fueron revisados, de los cuales 3 carecían de información (falta de tomos en el expediente clínico), 6 no incluían cisplatino en sus esquemas de tratamiento, 2 recibieron quimioterapia ambulatoria, 2 recibieron quimioterapia con platinos previas a su ingreso y 1 presentaba alteraciones electrolíticas y otitis crónica al momento de su ingreso, quedando al final los 95 pacientes que integrarían la cohorte. En la tabla 5 se muestran las características clínicas y de tratamiento de los pacientes. Los esquemas antineoplásicos que se utilizaron con mayor frecuencia fueron PLADO (cddp + doxorubicina), CISCA II (cddp + doxorubicina + ciclofosfamida), PHIS (cddp + vincristina + 5-fluouracilo) y CDDP/EPI (cddp + epirubicina).

De los 95 pacientes, 88 (92.6%) presentaron al menos una reacción adversa al cisplatino. Debido a que una reacción adversa podía presentarse más de una vez, un total de 1060 episodios fueron capturados. Las reacciones adversas que se identificaron fueron vómito, neutropenia y fiebre, alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipokalemia, hiponatremia e hipocalcemia), ototoxicidad, mucositis, insuficiencia renal (crónica y aguda), neurotoxicidad y neoplasias secundarias (leucemia mieloide aguda). En la gráfica 1 se muestran las incidencias de las reacciones adversas al cisplatino:

Gráfica 1. Incidencia de las reacciones adversas al cisplatino



Reacciones Adversas al cisplatino

Tabla 5. Características clínicas y de tratamiento de los pacientes (N=95)

CARACTERÍSTICAS		N (%)
GÉNERO	Masculino	52 (54.7)
	Femenino	43 (45.3)
ESQUEMA	PLADO	25 (26.3)
	CISCA II	25 (26.3)
	PHIS	13 (13.7)
	CDDP/EPI	9 (9.5)
	VIP/VCR	5 (5.3)
	PEB	4 (4.2)
	CISE	2 (2.1)
	VBP	2 (2.1)
	CDDP/CFA	2 (2.1)
	CDDP/CFA/VP16	2 (2.1)
	VAC	1 (1.1)
	CDDP+VCR	1 (1.1)
	CDDP/5FU	1 (1.1)
	TIPO DE TUMOR	Tumor Germinal
Hepatoblastoma		25 (26.3)
Osteosarcoma		20 (21.1)
Neuroblastoma		9 (9.5)
Rabdomiosarcoma		3 (3.2)
Tumor Neuroectodérmico primitivo		2 (2.1)
Hepatocarcinoma		1 (1.1)
Fibromatosis agresiva		1 (1.1)
Blastoma Pleuropulmonar		1 (1.1)
Pancreatoblastoma		1 (1.1)
Adenocarcinoma		1 (1.1)
Hemangiopericitoma		1 (1.1)
		Mediana
EDAD (años)	6.8	0.08-17.06

En la tabla 6 se muestran los porcentajes de las RAM de acuerdo a las clasificaciones de severidad, tiempo de aparición y causalidad.

Tabla 6. Clasificación de las RAM de acuerdo a su severidad, tiempo de aparición y causalidad

SEVERIDAD	TIEMPO DE APARICIÓN	CAUSALIDAD
Leves= 22%	Inmediatas= 28.5%	Definidas= 4%
Moderadas= 75%	Tempranas= 62%	Probables= 70%
Severas= 3%	Retardadas= 9.5%	Posibles= 26%

5.2. Análisis de los factores de riesgo

Para analizar los factores de riesgo asociados a la presencia de vómito, las variables independientes que se evaluaron fueron edad (4 años), género, dosis acumulada de cisplatino (90 mg/m²), bajo peso corporal, doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, vincristina e ifosfamida concomitante. Para el análisis multivariado, el OR se ajustó a las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado, es decir, a edad, dosis, epirubicina, ciclofosfamida e ifosfamida concomitante. Tanto el análisis bivariado como el multivariado se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Factores de riesgo para presentar vómito de moderado a severo.

FACTORES		Vómito de moderado a severo N=43 (%)	Vómito leve N=52 (%)	OR, [IC 95%], p	*OR, [IC 95%], p
Edad	>4 años	34 (79.1)	24 (46.2)	4.40, [1.76-11.0], 0.001 1	4.05, [1.34-12.24], <0.01 1
	≤4años	9 (20.9)	28 (53.8)		
Género	Femenino	15 (34.9)	28 (53.8)	0.45, [0.20-1.05], 0.45 1	NI
	Masculino	38 (58.5)	24 (46.2)		
Dosis	>90 mg/m ²	41 (95.3)	25 (48.1)	22.1, [4.84-101.2], <.0001 1	34.69, [3.82-315], <.002 1
	≤90 mg/m ²	2 (4.7)	27 (51.9)		
Bajo peso corporal	Presenta	6 (14.0)	6 (11.5)	1.24, (0.37-4.17), 0.72 1	NI
	No presenta	37 (86.0)	46 (88.5)		
Epirubicina concomitante	Con epirubicina	9 (20.9)	2 (3.8)	6.61, [1.34-32.54], 0.01 1	17.73, [1.57-199.8], 0.02 1
	Sin epirubicina	34 (79.1)	50 (96.2)		

Tabla 7. Continuación.

FACTORES		Vómito de moderado a severo N=43 (%)	Vómito leve N=52 (%)	OR, [IC 95%], p	*OR, [IC 95%], p
Doxorrubicina concomitante	Con doxorrubicina	21 (48.8)	35 (67.3)	0.46, [0.20-1.06], 0.069	NI
	Sin doxorrubicina	22 (51.2)	17 (32.7)	1	
Ciclofosfamida concomitante	Sin ciclofosfamida	35 (81.4)	28 (53.8)	3.70, [1.46-9.61], 0.005	NI
	Con ciclofosfamida	8 (18.6)	24 (46.2)	1	
Vincristina concomitante	Con vincristina	11 (25.6)	14 (26.9)	0.93, [0.37-2.33], 0.88	NI
	Sin vincristina	32 (74.4)	38 (73.1)	1	
Ifosfamida concomitante	Con ifosfamida	6 (14.0)	0	2.40, [1.88-3.07], 0.007	NA
	Sin ifosfamida	37 (86.0)	52 (100)	1	

*OR ajustado a epirubicina concomitante, edad y dosis. NI, No Incluido. NA, No se Ajustó.

En el análisis de los factores de riesgo para presentar neutropenia y fiebre se evaluaron los siguientes factores: edad (4 años), género, dosis acumulada de cisplatino (300 mg/m²), bajo peso corporal, doxorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida, vincristina e ifosfamida concomitante y administración profiláctica de filgrastim, siendo la doxorrubicina concomitante y el filgrastim profiláctico las variables que resultaron estadísticamente significativas, como se muestra en la tabla 8. Se realizó el ajuste del OR por estas mismas variables, en donde la doxorrubicina fue la única variable independiente.

Tabla 8. Factores de riesgo para presentar neutropenia y fiebre.

FACTORES		PRESENTA N y F N=59 (%)	NO PRESENTA N y F N=36 (%)	OR, [IC 95%], p	*OR, [IC 95%], p
Edad	>4años	34 (57.6)	23 (63.9)	1	

	≤4años	25 (42.4)	13 (36.1)	1.30, [0.55-3.05], 0.54	NI
Género	Femenino	25 (42.4)	18 (50.0)	1	
	Masculino	34 (57.6)	18 (50.0)	0.73, [0.32-1.69], 0.46	NI
Dosis	>300 mg/m ²	24 (40.7)	29 (80.6)	1	
	≤300 mg/m ²	35 (59.3)	7 (19.4)	6.04, [2.27-16.02], <.0001	NI
Bajo peso corporal	No presenta	52 (88.1)	31 (86.1)	1	
	Presenta	7 (11.9)	5 (13.9)	0.83, (0.24-2.85), 0.77	NI
Epirubicina concomitante	Sin epirubicina	52 (88.1)	32 (88.9)	1	NI
	Con epirubicina	7 (11.9)	4 (11.1)	1.07, [0.29-3.97], 1.0	
Doxorrubicina Concomitante	Sin doxorrubicina	15 (25.4)	24 (66.7)	1	1
	Con doxorrubicina	44 (74.6)	12 (33.3)	5.86, [2.36-14.53], <.0001	4.76, [1.74-12.99], <.002
Ciclofosfamida concomitante	Sin ciclofosfamida	39 (66.1)	24 (66.7)	1	
	Con ciclofosfamida	20 (33.9)	12 (33.3)	1.02, [0.42-2.46], 0.95	NI
Vincristina concomitante	Con vincristina	45 (76.3)	25 (69.4)	1	
	Sin vincristina	14 (23.7)	11 (30.6)	0.70, [0.27-17.9], 0.46	NI
Ifosfamida concomitante	Sin ifosfamida	54 (91.5)	35 (97.2)	1	
	Con ifosfamida	5 (8.5)	1 (2.8)	0.93, [0.86-0.99], 0.29	NI
Filgrastim profiláctico	Sin filgrastim	21 (35.6)	23 (63.9)	1	1
	Con filgrastim	38 (64.4)	13 (36.1)	3.20 [1.34-7.59], 0.007	2.51 [0.94-6.86], 0.07

*OR ajustado a doxorrubicina concomitante y filgrastim profiláctico. NI, No Incluido.

Para el análisis de la mucositis, se incluyeron las variables edad (4 años), género, dosis acumulada de cisplatino (300 mg/m²), bajo peso corporal, doxorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida, vincristina e ifosfamida concomitante y paciente con neutropenia. El OR se ajustó a las variables epirubicina, doxorrubicina concomitante y paciente con neutropenia, siendo este último el único factor independiente (tabla 9).

Tabla 9. Factores de riesgo para presentar mucositis grado 2 a 4.

FACTORES	Mucositis grado 2-4 N=24 (%)	Mucositis grado 0-1 N=71 (%)	OR, [IC 95%], p	*OR, [IC 95%], p
----------	---------------------------------	---------------------------------	-----------------	------------------

Edad	>4 años	18 (75.0)	40 (56.3)	2.32, [0.82-6.55] ,0.10	NI
	≤4años	6 (25.0)	31 (43.7)	1	
Género	Femenino	12 (50.0)	31 (43.7)	1.29, [0.51-3.26] ,0.59	NI
	Masculino	12 (50.0)	40 (56.3)	1	
Dosis	≤300 mg/m ²	14 (58.3)	14 (19.7)	5.7, [2.09-15.49] ,>0.0001	NI
	>300mg/m ²	10 (41.7)	57 (80.3)	1	
Bajo peso corporal	Presenta	3 (12.5)	9 (12.7)	0.98, [0.24-3.98] ,1.0	NI
	No presenta	21 (87.5)	62 (87.3)		
Epirubicina concomitante	Con epirubicina	5 (20.8)	6 (8.5)	2.85, [0.78-10.38] ,0.138	3.17, [0.56-17.80]
	Sin epirubicina	19 (79.2)	65 (91.5)	1	,0.138 1
Doxorrubicina concomitante	Con doxorrubicina	15 (62.5)	41 (57.7)	1.22, [0.47-3.15] ,0.68	0.98, [0.25-3.87] ,0.98
	Sin doxorrubicina	9 (37.5)	30 (42.3)	1	1
Ciclofosfamida concomitante	Con ciclofosfamida	7 (29.2)	25 (35.2)	0.75, [0.27-2.07] ,0.58	NI
	Sin ciclofosfamida	17 (70.8)	46 (64.8)	1	
Vincristina concomitante	Con vincristina	7 (29.2)	18 (25.4)	1.21 , [0.43-3.39] ,0.71	NI
	Sin vincristina	17 (70.8)	53 (74.6)	1	
Ifosfamida concomitante	Con ifosfamida	0	6 (8.5)	1.36, [1.20-1.55] ,0.33	NI
	Sin ifosfamida	24 (100)	65 (91.5)	1	
Paciente con neutropenia	Con neutropenia	21 (87.5)	38 (53.5)	6.07 , [1.66-22.22] , .003	6.39 , [1.55-26.36] , 0.01
	Sin neutropenia	3 (12.5)	33 (46.5)	1	1

*OR ajustado a epirubicina, doxorrubicina concomitante y paciente con neutropenia. NI, No Incluido.

Por último, para analizar la ototoxicidad se evaluaron las siguientes variables: edad (5 años), género, dosis acumulada de cisplatino (500 mg/m²), bajo peso corporal, doxorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida, vincristina e ifosfamida concomitante y otros fármacos ototóxicos administrados (aminoglucósidos, anfotericina B, vancomicina). Para el ajuste del OR se analizó la edad y la dosis, manteniéndose esta última independiente a la edad (tabla 10).

Tabla 10. Factores de riesgo asociados a la ototoxicidad.

FACTORES		Ototoxicidad grado 1-4 N=27 (%)	Ototoxicidad grado 0 N=45 (%)	OR, [IC 95%], p	*OR, [IC 95%], p
Edad	>5 años	19 (70.4)	23 (51.1)	2.27, [0.82-6.24] ,0.10	2.26, [0.83-6.13] ,0.10
	≤5años	8 (29.6)	22 (48.9)	1	1
Género	Masculino	17 (63.0)	22 (48.9)	1.77, [0.67-4.71] ,0.24	
	Femenino	10 (37.0)	23 (51.1)	1	NI
Dosis	>500 mg/m2	21 (48.8)	22 (48.9)	4.70, [1.68-13.14], 0.002	4.26, [1.50-12.09] ,0.006
	≤500 mg/m2	6 (20.7)	23 (51.1)	1	1
Bajo peso corporal	Presenta	5 (18.5)	3 (6.7)	3.18, [0.69-14.56], 0.14	NI
	No presenta	22 (81.5)	42 (93.3)	1	
Epirubicina concomitante	Con epirubicina	5 (18.5)	6 (13.3)	1.47, [0.40-5.40], 0.73	
	Sin epirubicina	22 (81.5)	39 (86.7)	1	NI
Doxorrubicina concomitante	Con doxorrubicina	14 (51.9)	24 (53.3)	0.94, [0.36-2.45] ,0.90	
	Sin doxorrubicina	13 (48.1)	21 (46.7)	1	NI
Ciclofosfamida concomitante	Con ciclofosfamida	5 (18.5)	14 (31.1)	0.50, [0.15-1.60] ,0.24	
	Sin ciclofosfamida	22 (81.5)	31 (68.9)	1	NI
Vincristina concomitante	Con vincristina	8 (29.6)	12 (26.7)	1.15, [0.40-3.33] ,0.78	
	Sin vincristina	19 (70.4)	33 (73.3)	1	NI
Ifosfamida concomitante	Con ifosfamida	4 (14.8)	2 (4.4)	1.88, [0.63-21.98] ,0.18	
	Sin ifosfamida	23 (85.2)	43 (95.6)	1	NI
Fármacos ototóxicos	Con ototóxicos	15 (55.6)	24 (53.3)	1.09, [0.41-2.85] ,0.85	
	Sin ototóxicos	12 (44.4)	21 (46.7)	1	NI

*OR ajustado a edad y dosis. NI, No Incluido.

6. DISCUSIÓN

En México, las actividades de Farmacovigilancia son de observancia obligatoria de acuerdo a lo estipulado en la NOM 220.¹³ Sin embargo, existe poca participación para reportar RAM a través de la notificación espontánea. De acuerdo con informes del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, para el 2006 Estados Unidos había reportado un acumulado de 1,231,917 notificaciones de RAM. En contraste, México reportó un total de 2,258 RAM; cifra por demás inferior a lo reportado por Estados Unidos. De estos reportes, 238 correspondieron a pacientes de edades entre 0 y 16 años.⁵² Hablando de pacientes pediátricos con cáncer, se ha observado que las reacciones adversas asociadas a su tratamiento antineoplásico son más frecuentes y severas comparadas con la población adulta.¹⁵ Por ejemplo, en pacientes adultos con cáncer de pulmón bajo tratamiento con quimioterapia combinada, la incidencia de neutropenia y fiebre fue de 18%.⁵³ En este estudio la incidencia de neutropenia y fiebre fue de 62.1%, es decir, tres veces más que lo reportado en pacientes adultos.

En nuestra población, la incidencia de las reacciones adversas asociadas al cisplatino no varía con respecto a lo reportado en otras poblaciones. Un ensayo clínico realizado para evaluar la eficacia de la combinación ondansetrón-dexametasona en pacientes pediátricos tratados con cisplatino, reportó una incidencia del 39%, y del 77% cuando se administró únicamente ondansetrón.²² En nuestro estudio, los pacientes fueron premedicados tanto con ondansetrón como con la combinación con dexametasona, con presencia de vómito en el 68.5% de los pacientes. En el caso de la mucositis, se ha reportado una incidencia del 41% en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia estomatotóxica,³⁶ cifra cercana al 34.7% de los pacientes con mucositis en nuestra cohorte. La presencia de neutropenia y fiebre se ha descrito ampliamente en pacientes bajo tratamiento antineoplásico; un metaanálisis realizado por Wittman et al. 2006 para evaluar el uso profiláctico del factor estimulante de colonia de granulocitos (FECG) en la aparición de neutropenia y fiebre en pacientes pediátricos con cáncer, encontró una incidencia del 59% en los pacientes

tratados con FECG y 68% en los que no se administró el factor.²⁹ En este estudio, la neutropenia y fiebre presentó una incidencia del 62.1%; de los pacientes que se trataron con filgrastim profiláctico el 74% desarrollaron neutropenia febril. La incidencia de neutropenia y fiebre del presente estudio concuerda con lo reportado por Wittman, no así el efecto del uso profiláctico del FECG, al no mostrar ser efectivo para disminuir la incidencia de la reacción en nuestro estudio. Wexler *et al.* demostró que el uso del factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos (FECGM) no disminuye el grado de neutropenia en pacientes con quimioterapia mielosupresora.³⁰ En otro estudio, Lehrnbecher *et al.* evaluó el uso profiláctico del FECG en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda, donde observó una reducción en la duración de la neutropenia con la administración del factor; sin embargo, no disminuyó la incidencia de neutropenia, infecciones y mortalidad asociada a infecciones.⁵⁴ De igual forma, Heath *et al.* investigó el efecto del FECG en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, encontrando que los pacientes que recibieron el factor no redujeron el número de episodios de neutropenia y fiebre comparado con los pacientes que no se les administró el FECG. Además, no se disminuyó el grado de infecciones ni los días de hospitalización entre los dos grupos.⁵⁵ Estos datos son de enorme importancia si consideramos que el FECG es un fármaco biotecnológico cuyo costo en el mercado oscila entre \$1,200 y \$4,400 pesos por ampolla, las cuales se administran después de cada ciclo de quimioterapia una vez al día en un periodo entre 5 y 10 días. Esto quiere decir que el costo total de la administración del FECG puede ir desde \$6,000 hasta \$44,000 pesos por paciente, únicamente durante un ciclo de quimioterapia. Por lo tanto, la optimización del uso de este fármaco biotecnológico representaría un ahorro importante para el sistema de salud de nuestro país. Por último, la incidencia de ototoxicidad en pacientes pediátricos tratados con cisplatino fluctúa entre 22% y 71%.⁴⁰ Nuestro estudio mostró una incidencia de 37.5%, colocándose en un punto medio de lo reportado en la literatura.

Con respecto a la severidad de las reacciones, reportamos que el 75% de las RAM fueron moderadas. Esto quiere decir que tres de cada cuatro pacientes requirieron de intervención farmacológica para su tratamiento, además de los antineoplásicos y los fármacos que integran los protocolos de quimioterapia, lo que puede contribuir a la presencia de otras reacciones adversas que empeoran la condición de estos pacientes dentro y fuera del hospital. Por ejemplo, el uso de vancomicina para el tratamiento de infecciones en pacientes con neutropenia puede estar relacionado a la presencia de ototoxicidad severa producida por cisplatino.⁴³

En el análisis de los factores de riesgo, pacientes tratados con epirubicina, mayores a 4 años de edad y una dosis acumulada de cisplatino mayor a 90 mg/m² tienen mayor riesgo de presentar vómito de moderado a severo. Esto concuerda con un estudio realizado en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia altamente emética, en el que niños mayores a 3 años y con una dosis mayor a 90 mg/m² presentaron un mayor riesgo a vomitar.²⁵ El hecho de que pacientes más pequeños (menores a 4 años) vomiten con menor frecuencia se puede deber a que en estos pacientes no existe una predisposición al vómito, es decir, no están conscientes de que pueden presentar vómito posterior a la administración de cisplatino.

En el análisis de los factores de riesgo implicados en la presencia de neutropenia y fiebre, encontramos que el uso concomitante de antraciclinas era de riesgo para desarrollar la reacción. Sin embargo, las antraciclinas utilizadas en los esquemas de quimioterapia presentan una alta incidencia para desarrollar neutropenia (doxorubicina 75%, epirubicina 54-80%),^{32, 56} por lo que se evaluaron por separado estos dos fármacos y en donde la doxorubicina resultó ser de riesgo. En este estudio, los esquemas de quimioterapia empleados con mayor frecuencia utilizan doxorubicina (PLADO, CISCA II) que, además de estar relacionada con la presencia de neutropenia,⁵⁷ presenta mayor cardiotoxicidad que la epirubicina.⁵⁸ Con base en lo anterior, se pueden hacer recomendaciones al personal de salud para promover el uso de epirubicina en los esquemas basados en cisplatino,

siempre y cuando no comprometan la eficacia para el tratamiento del cáncer. Otro factor de riesgo que asociamos a la presencia de neutropenia y fiebre fue el uso profiláctico del FECG o filgrastim, que si bien en el análisis multivariado resultó no ser independiente, si muestra una clara tendencia a ser factor de riesgo y que probablemente se puede elucidar aumentando el número de pacientes en la cohorte. Hasta el momento no se ha encontrado evidencia que sustente el riesgo de presentar neutropenia y fiebre con la administración profiláctica de filgrastim. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, sí se ha demostrado que no presenta beneficio alguno en la disminución de la incidencia de neutropenia en pacientes pediátricos con cáncer.

Con respecto al desarrollo de mucositis, encontramos que pacientes con neutropenia son más susceptibles a presentar esta reacción, lo cual coincide con lo reportado por Cheng *et. al.* en el 2006 donde evaluó los factores de riesgo para desarrollar mucositis en pacientes pediátricos bajo tratamiento con quimioterapia.³⁶ En pacientes con mucositis ulcerativa se pierde la continuidad del epitelio bucal, es decir, la primera línea de defensa contra infecciones. Si a esto le agregamos una disminución en el conteo absoluto de neutrófilos, el paciente presenta una mayor probabilidad de desarrollar infecciones oportunistas agravando la mucositis y retardando la regeneración del epitelio bucal.

Por último, una dosis acumulada de cisplatino mayor a 500 mg/m² fue factor de riesgo para presentar ototoxicidad, parecido a lo reportado por Allison *et. al.* en 2012 donde se menciona que dosis mayores a 400 mg/m² producen mayor ototoxicidad en pacientes pediátricos, y que la edad es inversamente proporcional a la severidad de la reacción.⁴⁷ Sin embargo, la edad no se relacionó en la presencia de ototoxicidad en nuestro estudio.

7. CONCLUSIONES

- Las reacciones adversas al cisplatino con mayor incidencia en pacientes pediátricos mexicanos son vómito (68.5%), neutropenia y fiebre (62.1%), alteraciones electrolíticas (57.9%), ototoxicidad (37.5%) y mucositis (34.7%).
- De acuerdo a su severidad, el 22% de las reacciones fueron leves, el 75% moderadas y el 3% severas; conforme al tiempo de aparición, el 28.5% se presentaron de manera inmediata, 62% temprana y 9.5% tardía.
- Pacientes mayores a 4 años tienen mayor probabilidad de presentar vómito de moderado a severo.
- La dosis acumulada de cisplatino es factor de riesgo para presentar vómito ($>90 \text{ mg/m}^2$) y ototoxicidad ($>500 \text{ mg/m}^2$).
- El uso concomitante de antraciclinas es de riesgo para presentar neutropenia febril (doxorrubicina) y vómito (epirubicina).
- El filgrastim administrado de forma profiláctica se asoció al riesgo de presentar neutropenia y fiebre; sin embargo, en el análisis multivariado resultó no ser independiente.
- La presencia de neutropenia es factor de riesgo para presentar mucositis oral de moderada a severa.

8. PERSPECTIVAS

- Realizar estudios prospectivos (cohortes y ensayos clínicos) para obtener datos en tiempo real y poder corroborar o descartar lo expuesto en este trabajo.

9. REFERENCIAS

1. Howlader N; Noone AM; Krapcho M; Neyman N; Aminou R; Altekruse SF; Kosary CL; Ruhl J; Tatalovich Z; Cho H; Mariotto A; Eisner MP; Lewis DR; Chen HS; Feuer EJ; (eds)., C. K. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output> (accessed 29-octubre-2013).
2. Mejía Aranguré JM, F. A. H., Juárez Muñoz I, Vázquez Langle J, Games Eternod J, Pérez Saldívar ML, Ortega Álvarez MC, Rendón Macías ME, Fajardo Gutiérrez A, Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* **2005**, 43 (1), 25-37.
3. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Cáncer infantil en México. <http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/infantilmexico.html> (accessed Noviembre 2013).
4. Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología (DGEPI). Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes en México. **2011**, 30.
5. Gilman, A., The initial clinical trial of nitrogen mustard. *American Journal of Surgery* **1963**, 105, 574-8.
6. Aur R, S. J., Hustu O, et al, Multiple combination therapy for childhood acute lymphocytic leukemia. *Blood* **1978**, 52, 238-344.
7. Chabner, B., Amrein, P., et al. Cap. 51. Fármacos antineoplásicos; En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. (Brunton, L., Lazo, K., Parker, K., eds), 11ª Edición. McGraw Hill. 2006. pp.1315-1334.
8. Rosenberg B, V. C. L., Krigas T, Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* **1965**, 205 (4972), 698-699.
9. Dong Wang, S. L., Cellular Processing of Platinum Anticancer Drugs. *Nature Reviews* **2005**, 4, 307-320.
10. Publicaciones referentes a ciencias de la salud. Complejos de platino como agentes antitumorales. www.pharmacicyne.wordpress.com (accessed Noviembre 2013).
11. Parker, R., Eastman, A, et al., Acquired cisplatin resistance in human ovarian cancer cells is associated with enhanced repair of cisplatin-DNA lesions and reduced drug accumulation. *Journal of Clinical Investigation* **1991**, 87, 772-777.

12. Food and Drug Administration. Cisplatin monography. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018057s080lbl.pdf. (accessed Octubre 2013).
13. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012. Instalación y operación de la farmacovigilancia. México, D.F., 2012.
14. Geenen, M. M.; Cardous-Ubbink, M. C.; Kremer, L. C.; van den Bos, C.; van der Pal, H. J.; Heinen, R. C.; Jaspers, M. W.; Koning, C. C.; Oldenburger, F.; Langeveld, N. E.; Hart, A. A.; Bakker, P. J.; Caron, H. N.; van Leeuwen, F. E., Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA : The Journal of the American Medical Association* **2007**, *297* (24), 2705-15.
15. Ross, C. J.; Visscher, H.; Rassekh, S. R.; Castro-Pastrana, L. I.; Shereck, E.; Carleton, B.; Hayden, M. R., Pharmacogenomics of serious adverse drug reactions in pediatric oncology. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la Therapeutique des Populations et de la Pharamcologie Clinique* **2011**, *18*, e134-51.
16. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Cofepris de la A a la Z. Farmacovigilancia: antecedentes. . www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Antecedentes.aspx (accessed Noviembre 2013).
17. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. . www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html (accessed Noviembre 2013).
18. Tribiño, G., et al. , Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica* **2006**, *26*, 31-41.
19. (a) Oberg, K., Adverse drug reactions. *American Journal of Pharmaceutical Education* **1999**, *63*, 199-204; (b) Suh, D. C.; Woodall, B. S.; Shin, S. K.; Hermes-De Santis, E. R., Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *The Annals of pharmacotherapy* **2000**, *34* (12), 1373-9; (c) Schlienger, R. G.; Oh, P. I.; Knowles, S. R.; Shear, N. H., Quantifying the costs of serious adverse drug reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* **1998**, *39 Suppl 7*, S27-32.
20. *Cisplatin. USP DI. Drug information for the health care professional*. 20 th ed.; Micromedex, Inc: Englewood, Colorado, 2002; Vol. 1.
21. Włodzimierz, M., Pharmacological profile and clinical features of cisplatin. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* **2009**, *3* (1), 20-23.

22. Alvarez, O.; Freeman, A.; Bedros, A.; Call, S. K.; Volsch, J.; Kalbermatter, O.; Halverson, J.; Convy, L.; Cook, L.; Mick, K.; et al., Randomized double-blind crossover ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **1995**, *17* (2), 145-50.
23. Booth CM, C. M., Dranitsaris G, Joy A, Young S, Callaghan W, Trudeau M, Petrella T., Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study. *Journal Support Oncology* **2007**, *5* (8), 374-80.
24. Hesketh, P. J.; Aapro, M.; Street, J. C.; Carides, A. D., Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Supportive care in cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* **2010**, *18* (9), 1171-7.
25. Holdsworth, M. T.; Raisch, D. W.; Frost, J., Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* **2006**, *106* (4), 931-40.
26. Bouganim, N.; Dranitsaris, G.; Hopkins, S.; Vandermeer, L.; Godbout, L.; Dent, S.; Wheatley-Price, P.; Milano, C.; Clemons, M., Prospective validation of risk prediction indexes for acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Oncology* **2012**, *19* (6), e414-21.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03 . http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-14_QuickReference_5x7.pdf (accessed Noviembre 2013).
28. R, R., Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. . *Clinical Infectology Disease* **2004**, *39* (1), 25.
29. Wittman, B.; Horan, J.; Lyman, G. H., Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews* **2006**, *32* (4), 289-303.
30. Wexler, L. H.; Weaver-McClure, L.; Steinberg, S. M.; Jacobson, J.; Jarosinski, P.; Avila, N.; Pizzo, P. A.; Horowitz, M. E., Randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pediatric patients receiving intensive myelosuppressive chemotherapy.

Journal of clinical oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology **1996**, 14 (3), 901-10.

31. Ferrari, S.; Palmerini, E.; Staals, E.; Abate, M. E.; Longhi, A.; Cesari, M.; Balladelli, A.; Pratelli, L.; Bacci, G., Sex- and age-related chemotherapy toxicity in patients with non-metastatic osteosarcoma. *Journal of Chemotherapy* **2009**, 21 (2), 205-10.

32. BC Cancer Agency. Doxorubicin monography. www.bccancer.bc.ca (accessed Noviembre 2013).

33. Safirstein, R.; Miller, P.; Guttenplan, J. B., Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney international* **1984**, 25 (5), 753-8.

34. Skinner, R.; Pearson, A. D.; English, M. W.; Price, L.; Wyllie, R. A.; Coulthard, M. G.; Craft, A. W., Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *British Journal of Cancer* **1998**, 77 (10), 1677-82.

35. Complicaciones orales del cáncer y de su terapia. <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/302904.html>. (accessed Noviembre 2013).

36. Cheng, K. K.; Lee, V.; Li, C. H.; Goggins, W.; Thompson, D. R.; Yuen, H. L.; Epstein, J. B., Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncology* **2011**, 47 (3), 153-62.

37. Fadda, G.; Campus, G.; Luglie, P., Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health* **2006**, 6, 13.

38. Castell, A., Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hospitalaria* **2001**, 25 (3), 139-149.

39. Cheng, K. K.; Goggins, W. B.; Lee, V. W.; Thompson, D. R., Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study. *Oral Oncology* **2008**, 44 (11), 1019-25.

40. Coradini, P. P.; Cigana, L.; Selistre, S. G.; Rosito, L. S.; Brunetto, A. L., Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **2007**, 29 (6), 355-60.

41. Brock, P. R.; Bellman, S. C.; Yeomans, E. C.; Pinkerton, C. R.; Pritchard, J., Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and Pediatric Oncology* **1991**, 19 (4), 295-300.

42. (a) Knight, K. R.; Kraemer, D. F.; Neuwelt, E. A., Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of*

clinical oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology **2005**, 23 (34), 8588-96; (b) Knight, K. R.; Kraemer, D. F.; Winter, C.; Neuwelt, E. A., Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of clinical oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* **2007**, 25 (10), 1190-5.

43. Yancey, A.; Harris, M. S.; Egbelakin, A.; Gilbert, J.; Pisoni, D. B.; Renbarger, J., Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatric Blood & Cancer* **2012**, 59 (1), 144-8.

44. (a) Park, M. S.; De Leon, M.; Devarajan, P., Cisplatin induces apoptosis in LLC-PK1 cells via activation of mitochondrial pathways. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **2002**, 13 (4), 858-65; (b) Bragado, P.; Armesilla, A.; Silva, A.; Porras, A., Apoptosis by cisplatin requires p53 mediated p38alpha MAPK activation through ROS generation. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death* **2007**, 12 (9), 1733-42; (c) Garcia-Berrocal, J. R.; Nevado, J.; Ramirez-Camacho, R.; Sanz, R.; Gonzalez-Garcia, J. A.; Sanchez-Rodriguez, C.; Cantos, B.; Espana, P.; Verdaguier, J. M.; Trinidad Cabezas, A., The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *British Journal of Pharmacology* **2007**, 152 (7), 1012-20.

45. World Health Organization. "Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas". <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18625es/> (accessed Noviembre 2013).

46. Castro, P. L., *Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica*. Universidad de las Américas Puebla: 2010.

47. Bermúdez, I. B., Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. *Rev Cubana Farm* **1999**, 33 (2), 111-5.

48. World Health Organization. International Drug Monitoring. The Role of the Hospital. 1969.

49. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Cofepris de la A a la Z. Farmacovigilancia: Comunicados. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Comunicados.aspx>.

50. Talavera, J. O.; Rivas-Ruiz, R., [Clinical research VI. Clinical relevance]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* **2011**, 49 (6), 631-5.

51. Calculadora antropométrica: WHO AnthroPlus. <http://who-anthroplus.software.informer.com/download/> (accessed Noviembre 2013).

52. Jasso, L., Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. *Medigraphic Artermisa en línea* **1999**, *66*, 213-228.
53. Nichols, C. R.; Fox, E. P.; Roth, B. J.; Williams, S. D.; Loehrer, P. J.; Einhorn, L. H., Incidence of neutropenic fever in patients treated with standard-dose combination chemotherapy for small-cell lung cancer and the cost impact of treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Journal of clinical oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* **1994**, *12* (6), 1245-50.
54. Lehrnbecher, T.; Zimmermann, M.; Reinhardt, D.; Dworzak, M.; Stary, J.; Creutzig, U., Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* **2007**, *109* (3), 936-43.
55. Heath, J. A.; Steinherz, P. G.; Altman, A.; Sather, H.; Jhanwar, S.; Halpern, S.; Pieters, R.; Shah, N.; Steinherz, L.; Tannous, R.; Terry, W.; Trigg, M. E., Human granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group Study. *Journal of clinical oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* **2003**, *21* (8), 1612-7.
56. BC Cancer Agency. Epirubicin monography. www.bccancer.bc.ca (accessed Noviembre 2013).
57. Chan, S.; Davidson, N.; Juozaityte, E.; Erdkamp, F.; Pluzanska, A.; Azarnia, N.; Lee, L. W., Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Annals of oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **2004**, *15* (10), 1527-34.
58. van Dalen, E. C.; Michiels, E. M.; Caron, H. N.; Kremer, L. C., Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *The Cochrane database of Systematic Reviews* **2010**, (5), CD005006.