

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“Farmacovigilancia intensiva para determinar la incidencia y severidad de
las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas en pacientes
pediátricos”.**

T E S I S

Que presenta

Q.F.B. JESSICA LILIANA VARGAS NERI

Para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE FARMACOLOGÍA

Directores de la Tesis

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

Dra. Patricia Elena Clark Peralta

México, D.F.

Diciembre, 2014

Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante mis estudios de Maestría.

Agradezco al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional por darme la oportunidad de realizar mis estudios de Maestría.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez y al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI por abrirme las puertas para desarrollar este trabajo.

A mis tutores, Dr. Gilberto Castañeda y Dra. Patricia Clark, por el apoyo que me brindaron y por la confianza que depositaron en mí, por compartirme sus conocimientos y experiencia para mi crecimiento profesional y personal.

A mis sinodales, Dra. Liliana Favari, Dr. Carlos Hoyo y Dr. José Antonio Terrón, por su disposición, apoyo y consejos que tuvieron para la realización de este trabajo.

A mi equipo de trabajo:

Al Dr. Rodolfo Rivas Ruiz porque desde la primera vez que estreché su mano, me ha brindado apoyo incondicional para la realización de este trabajo. Por la disponibilidad para transmitir sus conocimientos y por su amistad.

Al Dr. Osvaldo Castelán y al T.L.C. Felipe Rodríguez, por brindarme su apoyo, por tener la paciencia para capacitarme, por su amistad y por todos los momentos agradables que pasamos juntos.

A todos los médicos especialistas y personal del archivo clínico de ambos hospitales por el apoyo que me brindaron para la realización de este trabajo.

A Miriam Chícharo y a María de Lourdes González por su apoyo técnico y académico y sobre todo, por la amistad brindada.

Agradezco a mis papás, Juan Vargas y Lucrecia Neri, por estar siempre a mi lado, por apoyarme en todo momento y por creer en mis decisiones. Por todo el amor que me demuestran día con día.

A mis hermanas, Linda y Erika, por la paciencia que me tienen. Porque a pesar de la distancia física, siempre están a mi lado. Porque siempre están al pendiente de lo que hago.

A Darío Murillo, por estar a mi lado en todo momento, por comprenderme e por impulsarme a ser mejor cada día.

A mis cuñados, Miguel y Adrián, por los buenos ratos que siempre me hacen pasar, por su apoyo y cariño que siempre me demuestran.

A mis sobrinos, Miguel Ángel, Yoselin y Adair por ser parte del motor que me impulsa para hacer las cosas.

A mis amigos, Sergio Valdivia, Jaime García y Esmeralda Ortíz, porque a pesar de las actividades de la Maestría, siempre estuvieron ahí para platicar y gozar de una de una buena plática.

A todos mis compañeros de Maestría por formar un excelente grupo, lleno de apoyo, compañerismo y momentos inolvidables.

A Emily y Jacob, por su amistad, porque hicieron que la estancia en el hospital fuera más amena y por ayudarme a obtener los artículos necesarios para este trabajo.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a todos los niños y niñas con cáncer.

A aquellos que están luchando por salir adelante, que demuestran que la madurez y entereza no depende de la edad sino de la forma en que afrontas las situaciones que te pone la vida.

A los que lograron vencer al cáncer, que viven con la mayor gratitud hacia la vida. Que demuestran a través de su actuar, que no hay problema del que no se pueda salir adelante.

A los que lucharon con toda la valentía hasta el último momento y que ya no están con nosotros. También a los que con toda la convicción y fortaleza emocional dijeron -hasta aquí-.

A todos ellos, con todo mi respeto, admiración y cariño.

Contenido

Lista de tablas	9
Lista de figuras	10
Lista de abreviaturas	11
Resumen	12
Abstract	13
1. Introducción	14
1.1 Epidemiología del cáncer infantil	14
1.2 Tratamiento del cáncer	15
1.3 Antraciclinas	15
1.3.1 Mecanismo de acción	16
1.3.2 Farmacocinética	17
1.4 Reacciones adversas	18
1.4.1 Causalidad de las RAM	18
1.4.2 Severidad de las RAM	19
1.5 Reacciones adversas asociadas a las antraciclinas	19
1.5.1 Mielosupresión	20
1.5.1.1 Neutropenia y fiebre	20
1.5.1.2 Anemia	21
1.5.1.3 Trombocitopenia	21
1.5.2 Mucositis	22
1.5.3 Vómito	23
1.5.4 Diarrea	23
1.5.5 Cardiotoxicidad	24
1.6 Farmacovigilancia	25
1.6.1 Métodos de la Farmacovigilancia	25
1.6.2 La Farmacovigilancia en México	26

2. Justificación.....	27
3. Objetivos	28
3.1 Objetivo general.....	28
3.2 Objetivo particular	28
4. Metodología.....	29
4.1 Diseño y universo del estudio	29
4.2 Criterios de inclusión.....	29
4.3 Criterios de no inclusión.....	29
4.4 Criterios de eliminación.....	29
4.5 Cálculo del tamaño de muestra	29
4.6 Consideraciones éticas.....	29
4.7 Obtención de la información relacionada con las reacciones adversas..	30
4.8 Definición de las variables	30
4.9 Análisis estadístico	30
4.10 Análisis de los factores de riesgo	31
5. Resultados	32
5.1 Integración de la cohorte y desarrollo de la Farmacovigilancia intensiva	32
5.2 Características demográficas de los pacientes incluidos.....	33
5.3 Reacciones adversas asociadas a las antraciclinas	34
5.4 Análisis de factores de riesgo	35
6. Discusión.....	41
7. Conclusiones.....	46
8. Perspectivas.....	47
9. Referencias	48
10. Anexos	57
10.1 Carta de aprobación de la Comisión de Investigación y los Comités de Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.	57

10.2 Carta de aprobación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social	58
10.3 Reconocimiento	59
11. Firmas del jurado aprobando la tesis	60

Lista de tablas

Tabla I. Características demográficas y tratamiento de los pacientes incluidos

Tabla II. Factores de riesgo para neutropenia y fiebre

Tabla III. Factores de riesgo para mucositis

Tabla IV. Factores de riesgo para anemia

Tabla V. Factores de riesgo para cardiotoxicidad

Tabla VI. Factores de riesgo para vómito

Lista de figuras

Figura 1. Estructura química de las antraciclinas

Figura 2. Reducción enzimática de las antraciclinas

Figura 3. Fases de la disfunción ventricular en niños

Figura 4. Diagrama de flujo de la identificación y selección de los pacientes

Figura 5. Incidencia de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas

Figura 6. Severidad de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas

Figura 7. Comparación de las incidencias de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas encontradas en el presente estudio con respecto a estudios en otros países

Lista de abreviaturas

5-HT. 5-hidroxitriptamina

ADN. Ácido desoxirribonucleico

CIA. Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

CMN. Centro Médico Nacional

CNFV. Centro Nacional de Farmacovigilancia

CTCAE. Common Terminology Criteria for Adverse Events

FA. Fracción de acortamiento

FECG. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

FEVI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

g/dL. gramos por decilitro

HIM. Hospital Infantil de México

IC. Intervalo de confianza

ICH. International Conference of Harmonization

IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social

IV. Vía intravenosa

mm³. milímetro cúbico

NOM. Norma Oficial Mexicana

OMS. Organización Mundial de la Salud

OPS. Organización Panamericana de la Salud

OR.Odds ratio

RAM. Reacciones adversas a los medicamentos

ROS. Especies reactivas de oxígeno, por sus siglas en inglés

RR. Riesgo Relativo

SOD. Superóxido dismutasa

SPSS. Statistical Package for the Social Sciences.

t_{1/2}. Tiempo de vida media

Resumen

Introducción. Las antraciclinas se han incorporado en más del 50% de los protocolos de tratamiento para cáncer en la población infantil. A pesar de que han contribuido a aumentar la sobrevivencia de los pacientes con cáncer, su uso es limitado por la presencia de reacciones adversas. En México, no existen datos de la incidencia y la severidad de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas debido a la escasa notificación espontánea de las RAM y a la falta de estudios de Farmacovigilancia en población pediátrica. Por lo tanto, el presente proyecto tiene como propósito dar a conocer información acerca de la incidencia, severidad y factores de riesgo de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas con la finalidad de proporcionar datos útiles para el perfil de seguridad de estos fármacos.

Objetivo. Determinar la incidencia, severidad y factores de riesgo de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas en pacientes pediátricos con cáncer.

Método. Cohorte retrospectiva de pacientes tratados con antraciclinas en dos hospitales pediátricos de tercer nivel en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2013. Se realizó Farmacovigilancia intensiva para la identificación de las reacciones adversas, el análisis de causalidad se realizó mediante el algoritmo de Naranjo y la severidad de las reacciones adversas se determinó de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Se determinaron los factores de riesgo de las reacciones con mayor incidencia mediante el cálculo de RR y OR ajustado, con IC al 95%.

Resultados. Se revisaron 189 expedientes. Se incluyeron 99 pacientes en el estudio, de los cuales el 92% presentó al menos una reacción adversa asociada a la quimioterapia. Se encontraron 718 reacciones adversas de las cuales 346 (48,2%) fueron asociadas a las antraciclinas. La incidencia de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas fue de 68,7%, 39,4%, 37,4%, 33,3%, 25,0%, 15,2%, 8,1% para neutropenia y fiebre, trombocitopenia, mucositis, anemia, cardiotoxicidad, vómito y diarrea, respectivamente.

De las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas 280 (80,9%) fueron severas, 35 (10,1%) fueron moderadas y 31 (9%) fueron leves.

El factor de riesgo asociado a la neutropenia y fiebre fue filgrastim (OR=13,14 [IC95%, 2,83-61,02]). Para la mucositis, el metotrexate (OR=0,20 [IC95%, 0,06-0,72]) y el etopósido (OR=0,22 [IC95%, 0,05-0,92]) se comportaron como factores independientes que disminuyen el riesgo para esta reacción. Para la anemia, el metotrexate (OR=0,17 [IC95%, 0,05-0,61]) y el etopósido (OR=0,16 [IC95%, 0,04-0,63]) se comportaron como factores que disminuyen el riesgo. Para la cardiotoxicidad, la edad mayor a 4 años (OR=8,48 [IC95%, 1,32-54,32]) y la desnutrición (OR=12,34 [IC95%, 1,70-89,57]) se comportaron como factores de riesgo independientes. Para el vómito, sólo el metotrexate (OR=0,07 [IC95%, 0,007-0,66]) se comportó como factor independiente. En el análisis de factores de riesgo para trombocitopenia, se realizó el análisis bivariado en el cual no se observó ningún factor asociado significativamente.

Conclusiones. El 48,2% de las reacciones encontradas en niños con cáncer son relacionadas a las antraciclinas. La reacción adversa más común fue neutropenia y fiebre con una incidencia del 68,7%. El 80,9% de las reacciones adversas fueron severas. El uso de filgrastim profiláctico está asociado con un mayor riesgo de presentar neutropenia y fiebre. La edad mayor a 4 años y la desnutrición son factores de riesgo para presentar cardiotoxicidad. La terapia de mantenimiento y consolidación en los niños con cáncer se asocia con una disminución del riesgo de presentar vómito, mucositis y anemia. El conocimiento de la incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a estos fármacos ayuda a determinar el perfil de seguridad de éstos en la población pediátrica con cáncer.

Abstract

Introduction. Anthracyclines have been included in over 50% of the protocols of cancer treatment in children. Although they have helped increase the survival of patients with cancer, their use is limited by the presence of adverse drug reactions (ADRs). In Mexico, there are no data on the incidence and severity of ADR associated with anthracyclines due to the low spontaneous ADR reporting and pharmacovigilance lack of studies in the pediatric population. Therefore, this project aims to raise awareness about the incidence, severity and risk factors of adverse reactions associated with anthracyclines in order to provide useful data for the safety profile of these drugs.

Aim. To determine the incidence, severity and risk factors of adverse reactions associated with anthracyclines in pediatric cancer patients.

Methods. Retrospective cohort of patients treated with anthracyclines in two pediatric hospitals in the period of January 2011 to December 2013. Intensive pharmacovigilance to identify the ADR was performed. Causality analysis was performed using the Naranjo test and severity of ADR was determined according to NOM-220-SSA1-2012. Risk factors of the reactions with the highest incidence were determined by calculating RR and adjusted OR with 95% CI.

Results. 189 cases were reviewed. 99 patients were included in the study, of whom 92% had at least one adverse reaction associated with chemotherapy. 718 ADR were found, 346 adverse reactions (48.2%) were associated with anthracyclines. The incidence of adverse reactions associated with anthracyclines was 68.7%, 39.4%, 37.4%, 33.3%, 25.0%, 15.2%, 8.1% for neutropenia and fever, thrombocytopenia, mucositis, anemia, cardiotoxicity, vomiting and diarrhea, respectively.

Among adverse reactions associated with anthracyclines, 280 (80.9%) were severe, 35 (10.1%) were moderate and 31 (9%) were mild.

The risk factor associated with neutropenia and fever was filgrastim (OR = 13.14 [95% CI, 2.83 to 61.02]). For mucositis, methotrexate (OR = 0.20 [95% CI, 0.06 to 0.72]) and etoposide (OR = 0.22 [95% CI, 0.05 to 0.92]) behaved like independent factors that decrease the risk for this reaction. For anemia, methotrexate (OR = 0.17 [95% CI, .05-.61]) and etoposide (OR = 0.16 [95% CI, 0.04 to 0.63]) behaved like reducing risk factors. To cardiotoxicity, age greater than 4 years (OR = 8.48 [95% CI, 1.32 to 54.32]) and malnutrition (OR = 12.34 [95% CI, 1.70 to 89.57]) they behaved as independent risk factors. For vomiting methotrexate alone (OR = 0.07 [95% CI, 0.007 to 0.66]) emerged as an independent factor. In the analysis of risk factors for thrombocytopenia, no factor was significantly associated in the bivariate analysis

Conclusions. 48.2% of the reactions in children with cancer are associated with anthracyclines. The most common adverse reaction was neutropenia and fever with an incidence of 68.7%. 80.9% of adverse reactions were severe. The prophylactic use of filgrastim is associated with an increased risk of neutropenia and fever. Age greater than 4 years and malnutrition are risk factors for cardiotoxicity. The consolidation and maintenance therapy in children with cancer is associated with a decreased risk of vomiting, mucositis and anemia. Knowledge of the incidence and severity of adverse reactions associated with these drugs helps to determine the safety profile in the pediatric population with cancer.

1. Introducción

1.1 Epidemiología del cáncer infantil

El cáncer infantil comprende todos los tipos de cáncer que aparecen antes de los 15 años de edad (1). Representa el 5% de todas las neoplasias malignas de los mexicanos (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que para la población infantil en las regiones de Europa y Norteamérica, la incidencia del cáncer infantil fue de 140 casos/millón de habitantes/año. Globalmente, se estima que aparecen 160,000 casos de niños con cáncer cada año (1). En México, la incidencia del cáncer en niños es de 126 casos/millón de habitantes/año (3). Considerando la población actual de niños y adolescentes (4), se estima que existen aproximadamente 4000 casos incidentes de cáncer por año en el país.

Aunque el cáncer infantil se considera la segunda causa de fallecimiento entre el año y los 14 años de vida, el pronóstico de los niños con cáncer ha mejorado de manera significativa en las últimas cuatro décadas (5). En la década de los sesenta, la supervivencia de los niños con cáncer a los 5 años del diagnóstico era inferior al 30%. Desde entonces, se ha producido un incremento progresivo en las cifras de supervivencia (6). Se ha estimado que existen 270,000 sobrevivientes de cáncer infantil en Estados Unidos (7) y más de 20,000 en el Reino Unido (8). El aumento de la supervivencia del cáncer infantil ha sido consecuencia de nuevos y mejores procedimientos de diagnóstico y terapéuticos, la introducción de la quimioterapia multimodal, la introducción de fármacos altamente efectivos en la primera línea de tratamiento, como las antraciclinas; y el desarrollo de nuevas terapias de soporte, ocasionando que la supervivencia a cinco años de los pacientes pediátricos haya mejorado hasta alcanzar cifras por arriba del 80% (9).

Los tipos de cáncer que aparecen en los niños varían mucho con respecto a los observados en adultos. En el niño prevalecen las leucemias, los sarcomas y los tumores embrionarios. El diagnóstico de cáncer en el niño es casi siempre accidental y muy frecuentemente el paciente se encuentra en un estadio avanzado de la enfermedad (10). Pese a ello, los resultados terapéuticos en oncología pediátrica son muy superiores a los que se obtienen en el adulto. Los tipos de cáncer más frecuentes en la población infantil son las

leucemias que representan entre el 30 y el 46%, seguido por los linfomas entre el 10,8 y el 17,1%, y los tumores del sistema nervioso central que representan entre el 11,9 y el 12% de las neoplasias malignas (11, 12).

1.2 Tratamiento del cáncer

El tratamiento del cáncer depende del tipo y de la etapa del tumor. Los tres principales tratamientos para el cáncer son la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia (13). El tratamiento con quimioterapia se basa en la administración simultánea de múltiples antineoplásicos con distintos mecanismos de acción. Los agentes genotóxicos son fármacos que dañan el ácido desoxirribonucleico (ADN), interfieren con su replicación, la división celular o inducen la apoptosis celular (14). Entre estos agentes se encuentran las antraciclinas. Sin embargo, los fármacos quimioterapéuticos también afectan algunas células no cancerosas, hecho que contribuye a su toxicidad (15). Las células consideradas de replicación rápida, como las que se encuentran en la médula ósea y en la pared del intestino, tienden a ser las más afectadas, causando neutropenia y mucositis, respectivamente. Por lo tanto, la muerte de las células no tumorales constituye la causa más frecuente de reacciones adversas con el uso de la quimioterapia.

1.3 Antraciclinas

Las antraciclinas son antibióticos citotóxicos que se introdujeron en la práctica clínica desde la década de los setenta (16). Figuran entre los fármacos más efectivos utilizados para tratar el cáncer y son ampliamente usados tanto en niños como en adultos. En la actualidad, se han incorporado a más del 50% de los protocolos del tratamiento del cáncer infantil. Se obtienen del hongo *Streptomyces peucetius* variedad *caesius* (17, 18). Se clasifican como agentes citotóxicos inespecíficos del ciclo celular. La idarrubicina y la epirrubicina son análogos de la doxorubicina y la daunorrubicina, antraciclinas naturales, y difieren solo un poco en su estructura química (Figura 1). La daunorrubicina y la idarrubicina se han utilizado preferentemente contra las leucemias agudas, en tanto que la doxorubicina y la epirrubicina tienen una actividad más amplia en tumores sólidos (19, 20).

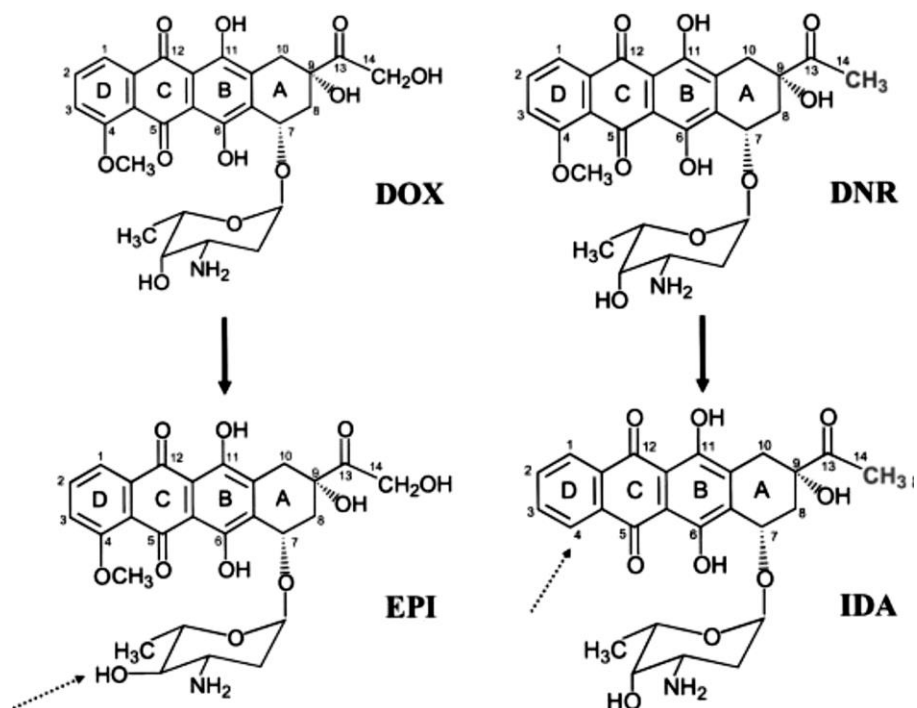


Figura 1. Estructura química de las antraciclinas: doxorubicina (DOX), daunorrubicina (DNR), epirubicina (EPI) e idarrubicina (IDA).

1.3.1 Mecanismo de acción

Las antraciclinas son moléculas hidrofóbicas que entran a la célula por difusión pasiva. Constan de una estructura planar tetracíclica unida a una daunosamina. El mecanismo por el que poseen actividad antitumoral puede ser multifactorial. Estos fármacos se intercalan en el ADN y alteran de manera directa la transcripción y la replicación (16, 20). También tienen la capacidad de formar un complejo tripartito con la topoisomerasa tipo II y el ADN, que ocasiona la inhibición de la religadura de las cadenas de ADN rotas y ello culmina en la apoptosis. Además, las antraciclinas bloquean la disociación de las hebras del ADN catalizada por helicasas (13, 21, 22).

Las antraciclinas, por poseer el grupo de quinonas, también generan radicales libres. Pueden formar intermediarios de radicales libres semiquinonas que reaccionan con el oxígeno para producir radicales aniónicos superóxido; éstos a su vez generan peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo que oxidan fácilmente al ADN y otras macromoléculas (23). La producción de radicales libres es estimulada por la interacción antraciclina-hierro (24, 25). También pueden ejercer efectos citotóxicos a través de la interacción directa con la membrana celular (26, 27). Las defensas enzimáticas como la superóxido

dismutasa (SOD) y la catalasa protegen a las células de la toxicidad de las antraciclinas. A pesar de que son fármacos ampliamente utilizados en la clínica, su mecanismo de acción continúa siendo controversial. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la interacción de doxorrubicina (antraciclina) con la Topoisomerasa II ocasiona una disminución de la tasa de transcripción de los genes involucrados en la regulación de la biogénesis y función de la mitocondria ocasionando alteración en el potencial de membrana. Estos cambios en la mitocondria sugieren que la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) es el resultado de los cambios en el transcriptoma, en vez del ciclo óxido-reducción de las antraciclinas (28-30).

1.3.2 Farmacocinética

Las antraciclinas se administran por vía intravenosa (IV). Después de la administración IV hay un rápido decaimiento de la concentración plasmática, que se atribuye a la rápida unión de estos fármacos a los tejidos (31). Estos fármacos penetran rápidamente en el corazón, los riñones, los pulmones, el hígado y el bazo; no cruzan la barrera hematoencefálica. La gran afinidad que tienen con los tejidos ocasiona que el volumen de distribución sea alto (>500 L/m²). La fase de distribución continúa con una fase de eliminación lenta, con un t_{1/2} de 30 horas para doxorrubicina y 15 a 20 horas para daunorrubicina e idarrubicina (32-35).

Las antraciclinas son eliminadas por biotransformación hepática a través de las enzimas aldo-cetoreductasas que generan alcoholes intermedios activos que son el doxorrubicinol, daunorrubicinol, epirrubicinol e idarrubicinol (Figura 2) (20, 36, 37); para después eliminarse a través de la excreción biliar. La excreción renal involucra solo del 5 al 15% de la depuración total (20).

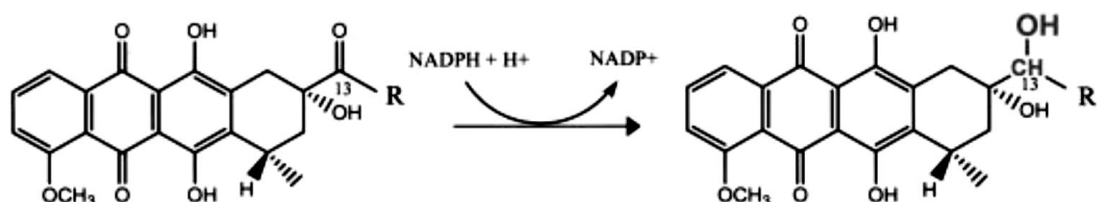


Figura 2. Reducción enzimática de las antraciclinas que permite la formación del alcohol correspondiente. Estos metabolitos conservan actividad citotóxica aunque es menor que su fármaco precursor.

1.4 Reacciones adversas

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 (38). A diferencia de los eventos adversos, las RAM tienen una relación causal con el medicamento.

Las RAM son una importante causa de muerte y de enfermedad en los pacientes sobrevivientes del cáncer (39). Se ha estimado que cerca del 75% de los sobrevivientes del cáncer infantil han presentado al menos una reacción adversa durante su tratamiento y de ellos, el 40% presentó al menos una reacción que puso en riesgo su vida o tuvo un desenlace incapacitante, y el 3,2% falleció debido a una reacción adversa (40). Las RAM no solo afectan el estado de salud de los pacientes sino que figuran entre las diez principales causas de defunción en todo el mundo (41).

Además del impacto sobre la evolución del paciente, las RAM generan un aumento en el costo de los servicios de salud. El 16,2 % de las admisiones hospitalarias están relacionadas a los medicamentos, ya sea por falla terapéutica, reacciones adversas o sobredosis (42). En Estados Unidos se ha estimado que el costo de las RAM podría ir desde los 30 billones hasta exceder los 100 billones de dólares cada año (43). Por lo tanto, la prevención de las RAM y el conocimiento de los problemas relacionados con éstas, permite disminuir los costos y aumentar la calidad de vida del paciente.

1.4.1 Causalidad de las RAM

Para definir la asociación causal de la reacción adversa con el medicamento se pueden utilizar diversos algoritmos. El algoritmo más utilizado es el algoritmo de Naranjo (44) y es el recomendado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Este algoritmo consiste en una escala de probabilidad que contempla la temporalidad entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la reacción adversa, la plausibilidad de la relación de la 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 del retiro del

medicamento, la eventual repetición del episodio clínico y la posible existencia de causas alternativas. De acuerdo con este algoritmo, las RAM se clasifican en definida, probable y dudosa. Este algoritmo tiene las ventajas de contar con la aceptación internacional y ser fácil de aplicar (45).

1.4.2 Severidad de las RAM

La Norma Oficial Mexicana (NOM), NOM-220-SSA1-2012, clasifica a las RAM de acuerdo con su severidad en:

- *Leves*. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requieren 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 Reacciones adversas asociadas a las antraciclinas

Las antraciclinas se caracterizan por una serie de reacciones adversas que requieren cuidados especiales y pueden limitar su uso incluso a dosis estándar del tratamiento. La toxicidad aguda asociada a las antraciclinas incluye la mielosupresión, la mucositis, la náusea, el vómito, la diarrea y la alopecia. Dentro de la mielosupresión, la leucopenia alcanza su nivel mínimo durante la segunda semana de tratamiento, con recuperación para la cuarta semana; la trombocitopenia y la anemia siguen un perfil similar pero por lo regular son menos intensas. Las estrías eritematosas cerca del sitio de la infusión intravenosa son una reacción alérgica local y benigna, y es importante no confundirla con la extravasación. En pocas ocasiones aparece rubor facial, conjuntivitis y epífora. Con el uso concomitante de otros agentes quimioterapéuticos o de radioterapia, la toxicidad de las antraciclinas puede potenciarse, resultando en una mortalidad y morbilidad significativa.

El desarrollo de la cardiomiopatía constituye el efecto tóxico más importante a largo plazo y es la mayor limitación en el uso de estos fármacos.

1.5.1 Mielosupresión

1.5.1.1 Neutropenia y fiebre

La neutropenia y fiebre es la reacción adversa más frecuente en los pacientes con terapia antineoplásica, es una reacción que potencialmente pone en riesgo la vida del paciente y requiere atención médica inmediata, ya que la presencia de fiebre representa una infección en un paciente que tiene neutrófilos disminuidos en cantidad. Es la causa más frecuente de que el niño con cáncer llegue al servicio de urgencias (46). La neutropenia y fiebre se define como un conteo absoluto menor a 500 neutrófilos/mm³ y una temperatura corporal mayor a 38,3°C (47). El nadir, al cual ocurre esta reacción, es al final de la segunda semana después de la administración de la quimioterapia.

El cuidado estándar del paciente con neutropenia febril involucra la administración de antibióticos vía IV. Sin embargo, se sabe que en algunos casos la reacción puede ser manejada con antibióticos orales con vigilancia en casa (48). De manera profiláctica, a algunos pacientes se les puede administrar antibióticos antes y durante los ciclos de quimioterapia. Para otros, el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (FECG) puede ser considerado. El uso del FECG varía de país en país y puede ser utilizado como profilaxis, para prevenir el desarrollo de la neutropenia severa o para prevenir la recurrencia de la neutropenia con cursos subsecuentes de quimioterapia. También se puede utilizar de manera terapéutica durante el periodo de neutropenia febril. A través de estudios de meta-análisis, se ha visto que el uso terapéutico de FECG con antibióticos no tiene efecto sobre la mortalidad asociada a la neutropenia febril, pero reduce el tiempo de hospitalización al aumentar la cuenta total de neutrófilos rápidamente (49). Por otro lado, *Wexler y cols.*, demostraron que el uso profiláctico de FECG no produjo una reducción clínicamente significativa del grado o duración de la granulocitopenia después de la administración de quimioterapia combinada (50).

Para la neutropenia febril se han identificado diferentes factores de riesgo, uno de ellos es la administración de antraciclinas con otros fármacos citotóxicos, el uso de radioterapia y comorbilidades (51).

1.5.1.2 Anemia

La incidencia de anemia durante la quimioterapia, definida por niveles de hemoglobina menores a 10 g/dL, es difícil de cuantificar, con un intervalo estimado que va del 20 al 60% de los pacientes con quimioterapia (52). Las causas de la anemia en un paciente con cáncer son multifactoriales. La anemia puede ser atribuida a comorbilidades como inflamación del bazo, hemólisis, enfermedad hereditaria, insuficiencia renal, deficiencias nutricionales o una combinación de todas las mencionadas (53). La radioterapia también se ha asociado con la toxicidad hematológica de los citotóxicos. El principal síntoma de la anemia es la fatiga por lo que la presencia de esta reacción impacta directamente en la calidad de vida del paciente (54).

La anemia puede ser corregida a través de cuidado de soporte que puede ser por transfusión con paquetes globulares o la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (55). En los niños mexicanos con cáncer la transfusión es la principal estrategia del tratamiento de la anemia.

1.5.1.3 Trombocitopenia

La trombocitopenia, definida como una cuenta menor a 75,000 plaquetas/mm³ (47), inducida por la quimioterapia, se observa con un nadir de 6 a 14 días después de la administración de citotóxicos, como las antraciclinas. En pacientes con tumores sólidos es más frecuente ver este tipo de reacción. Aunque hay diferentes causas para producir trombocitopenia, incluyendo la deficiencia en la producción de plaquetas, su destrucción excesiva y el secuestro de éstas en el bazo, la razón predominante de tener una cuenta baja de plaquetas en el niño con cáncer es la deficiencia en la producción de plaquetas (56). Cada tipo de citotóxico tiene un efecto sobre el desarrollo de los megacariocitos.

La presencia de trombocitopenia incrementa el riesgo de sangrado, la necesidad de transfusiones de plaquetas y ocasiona que se postergue el siguiente ciclo de quimioterapia, ocasionando que se comprometa el

tratamiento del cáncer. Los signos y síntomas de un paciente con trombocitopenia pueden ir desde petequias, equimosis, hematuria microscópica y epistaxis leve hasta hemorragias o epistaxis fatales (57).

La intervención más frecuente cuando se presenta esta reacción es posponer el siguiente ciclo de quimioterapia o reducir la dosis de los fármacos administrados. Por otro lado, las transfusiones de plaquetas han demostrado ser el tratamiento más efectivo y rápido para la trombocitopenia severa. El umbral para indicar una transfusión es de 22,000 plaquetas/mm³ y se debe tener un monitoreo estrecho por el riesgo de coagulación intravascular diseminada (2). Sin embargo, el uso de transfusiones plaquetarias es limitado por el abastecimiento de plaquetas en bancos de sangre y por el alto costo que representa este tipo de transfusiones (57, 58).

1.5.2 Mucositis

La incidencia y severidad de la mucositis oral varía en los pacientes con cáncer. La mayoría de los regímenes basados en antraciclinas están asociados con aproximadamente el 10% de mucositis oral severa (59). Se presenta como eritema que progresa a ulceración en los próximos 7 a 10 días después de la administración de quimioterapia. Puede ser dolorosa y puede afectar significativamente la ingesta de alimentos, la integridad de la boca, la función oral y la calidad de vida (60).

La mucosa oral es una barrera física y química que, cuando funciona correctamente, provee una defensa crítica en contra de patógenos. Los mecanismos involucrados en la patogénesis de la mucositis son mucho más complejos que solamente el daño directo al epitelio. El modelo actual de la patogénesis de la mucositis contempla cinco pasos: 1) inicio del daño al tejido, ya sea por quimioterapia o radioterapia; 2) activación de segundos mensajeros para establecer un estado proinflamatorio; 3) amplificación de la señal proinflamatoria; 4) estado de ulceración e inflamación; y 5) recuperación del tejido (52, 60).

Los pacientes con quimioterapia que presentan mucositis oral requieren muchos cuidados de soporte como nutrición parenteral, recambio de fluidos y profilaxis en contra de infecciones. Esto impacta totalmente en el costo del

cuidado del niño con cáncer. Por ejemplo, en un paciente que recibe quimioterapia para tumores sólidos y linfomas, el costo estimado de hospitalización es de \$3,893 dólares por cada ciclo de quimioterapia sin mucositis, \$6,277 dólares por ciclo con mucositis oral y \$9,132 dólares con mucositis oral y gastrointestinal (61).

1.5.3 Vómito

Las antraciclinas se clasifican dentro de los fármacos con riesgo moderado para producir emesis. Esto indica que la incidencia del vómito en pacientes con antraciclinas se puede presentar en un intervalo del 30 al 90% (60). En la población pediátrica se ha encontrado una incidencia de vómito asociado a regímenes con antraciclinas del 84%. El problema de esta reacción es que es difícil cuantificar su severidad. El 20% de los pacientes han pospuesto o suspendido el tratamiento de quimioterapia debido a la presencia de vómito severo (60, 62). Los factores de riesgo asociados al vómito incluyen la edad mayor a cuatro años, el género femenino y la exposición previa a la quimioterapia (63).

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. Por muchos años el control de la emesis recaía en antagonistas de dopamina, como la metoclopramida. A partir de la década de los noventa, el tratamiento de la emesis inducida por la quimioterapia ha sido a base de fármacos antagonistas de los receptores 5-HT₃, como el ondansetron, el palonosetron y el granisetron (64). La efectividad de estos fármacos puede incrementarse con el uso concomitante de dexametasona (52, 60).

1.5.4 Diarrea

La diarrea es una reacción adversa asociada a la quimioterapia que puede incrementar el riesgo de mortalidad de los niños con cáncer. La incidencia de diarrea en pacientes con cáncer es de 18,6%. Sin embargo, puede llegar hasta un 42% en pacientes que tienen regímenes basados en antraciclinas (65).

Para definir la etiología de la diarrea se tiene que contemplar, aparte de la quimioterapia, la radioterapia, el estado de salud del paciente, probables

infecciones y la evaluación de los antibióticos que el paciente ha ingerido antes de que se presente esta reacción (60).

El 16% de la diarrea en el niño en quimioterapia es ocasionada por enteritis neutropénica (66). La presencia de esta reacción puede debilitar y en algunos casos, poner en riesgo la vida del paciente debido a la pérdida de líquidos, falla renal y alteraciones electrolíticas (67).

El manejo de esta reacción en niños con cáncer se basa en terapias nutricionales y aporte de electrolitos y la suspensión del siguiente ciclo de quimioterapia. Los pacientes con diarrea necesitan de un estrecho monitoreo de la evolución de esta reacción con la finalidad de evitar la presencia de enteritis neutropénica severa (65).

1.5.5 Cardiotoxicidad

La presencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) es la reacción que limita el uso de estos fármacos. Además, es una reacción que impacta en la sobrevida a largo plazo de los niños y jóvenes sobrevivientes del cáncer.

La CIA se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $>5\%$ de una FEVI basal $<55\%$ con síntomas de falla cardiaca, o una reducción asintomática de la FEVI $>10\%$ de una FEVI basal $<55\%$, y una fracción de acortamiento (FA) $<30\%$ (68).

En los niños, el daño cardíaco puede ser subclínico y alcanzar una prevalencia de hasta el 57%, mientras que la falla cardiaca puede alcanzar una incidencia del 16% en un lapso que va entre 0,9 a 4,8 años posteriores al tratamiento (Figura 3) (69, 70).

Se han identificado algunos factores de riesgo potencialmente modificables como la dosis acumulada, la velocidad de aplicación, los tratamientos concomitantes, la actividad física, entre otros (71). Mientras que entre los factores de riesgo no modificables se tienen los aspectos genéticos, la edad y el sexo (69). También se han probado algunos medicamentos con el fin de prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad que se administran durante la quimioterapia, como el dexrazoxane (72). Sin embargo, la etapa final de la

insuficiencia cardíaca es refractaria al tratamiento y tiene al trasplante de corazón como la única opción de terapéutica. El monitoreo de datos tempranos de cardiopatía, en especial mediante la ecocardiografía, resulta crucial en el manejo con antraciclinas (71).

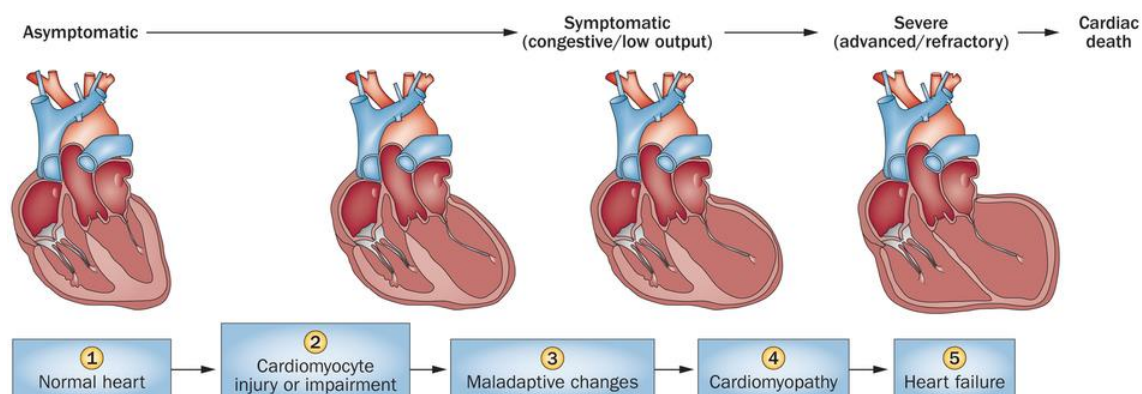


Figura 3. Fases de la disfunción ventricular en niños. En las primeras tres etapas se puede prevenir el daño al corazón disminuyendo factores de riesgo asociados a la CIA. La cuarta etapa es la primera etapa clínicamente significativa en donde se pueden observar arritmias y síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca. En la quinta etapa se requieren terapias radicales como el trasplante de corazón. Imagen tomada de (70).

1.6 Farmacovigilancia

De acuerdo con la OMS, la Farmacovigilancia es 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 nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes (38).

La Farmacovigilancia ha surgido como una ciencia versátil para el correcto monitoreo de las RAM. Los alcances de esta ciencia van desde el reporte y análisis de las reacciones adversas esperadas de los medicamentos hasta la implementación de programas permanentes de Farmacovigilancia en hospitales, industria farmacéutica y autoridades regulatorias.

1.6.1 Métodos de la Farmacovigilancia

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) apartado E2E recomienda los siguientes métodos para llevar a cabo la Farmacovigilancia (73):

- Sistema de notificación espontánea basado en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas, por parte de los profesionales de la salud, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Es la metodología empleada por los centros participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- Procedimientos de Farmacovigilancia intensiva, basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden suponerse asociados con los medicamentos en diferentes grupos de poblaciones. Estos métodos se dividen en dos grupos:
 - Sistemas centralizados en el medicamento
 - Sistemas centralizados en el paciente
- Estudios epidemiológicos, cuya finalidad es comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAM y su empleo. Estos estudios pueden ser:
 - Estudios de cohorte
 - Estudios de casos y controles

1.6.2 La Farmacovigilancia en México

A pesar de que en México se han difundido programas de Farmacovigilancia a través de la notificación espontánea, existe resistencia para notificar por parte de los profesionales de la salud, por lo que el conocimiento de la seguridad de los medicamentos es escaso en la población pediátrica. El 95% de las RAM no son reportadas y menos del 25% de los medicamentos en el mercado han mostrado datos de seguridad y eficacia en población pediátrica (39). En el año 2013, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) recibió 35,386 notificaciones de sospecha de RAM, de las cuales el 80% fueron por parte de la industria químico-farmacéutica y sólo el 1% fue por parte de los profesionales de la salud (74). Por lo tanto, es necesario implementar otros métodos de Farmacovigilancia para obtener datos oportunos de incidencia de las RAM en la población pediátrica.

2. Justificación

Las antraciclinas han contribuido a mejorar la sobrevida de los pacientes pediátricos con cáncer. Son fármacos esenciales para el tratamiento quimioterapéutico de una gran variedad de neoplasias en niños y adolescentes. No obstante, el uso terapéutico de las antraciclinas es limitado por sus reacciones adversas. En México, se desconocen la incidencia y la severidad de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con estos medicamentos, debido a la escasa notificación espontánea de las RAM y a la falta de estudios de Farmacovigilancia en la población pediátrica. Por lo tanto, el presente proyecto tiene como propósito dar a conocer información acerca de la incidencia, severidad y factores de riesgo de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas. La finalidad es proporcionar datos suficientes para sustentar la toma de decisiones con respecto a la seguridad de estos fármacos en la población pediátrica.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar la incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas en pacientes pediátricos mexicanos del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

3.2 Objetivo particular

Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de las reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes pediátricos tratados con antraciclinas.

4. Metodología

4.1 Diseño y universo del estudio

Estudio de Farmacovigilancia intensiva en una cohorte retrospectiva en pacientes tratados con antraciclinas en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2013, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

4.2 Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con cualquier tipo de cáncer, tratados con antraciclinas.
- Pacientes que hayan concluido el tratamiento con antraciclinas.
- Ambos géneros.

4.3 Criterios de no inclusión

- Pacientes que estén en tratamiento.
- Pacientes con segundas neoplasias.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con antraciclinas en otros hospitales.
- Pacientes que presenten enfermedades que pudieran ser confundidas con las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas.

4.4 Criterios de eliminación

- Pacientes que tengan expediente clínico incompleto.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento.

4.5 Cálculo del tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de muestra utilizando la fórmula para una sola proporción, asumiendo un α del 99% y una precisión del 8%, para encontrar una incidencia de 10% (75). Con lo anterior, se estimó un tamaño de muestra de 94 pacientes.

4.6 Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por la Comisión de Investigación y los Comités de Ética y Bioseguridad (registro: HIM-2013-062 SSA 1091) y por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (registro: R-2013-785-040).

4.7 Obtención de la información relacionada con las reacciones adversas

La búsqueda de los pacientes con cáncer se realizó en los departamentos de Estadística de cada hospital. Posteriormente, se revisaron los expedientes en el archivo clínico para la búsqueda intencionada de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas. Se llevó a cabo la captura de los datos clínicos de cada paciente (edad, género, tipo de tumor, fármacos concomitantes, dosis acumulada, análisis de laboratorio, etcétera). Toda la información fue capturada en el software FileMarker Pro versión 11 (FileMarker Inc., USA). El análisis de la causalidad de las reacciones adversas se realizó mediante el algoritmo de Naranjo.

4.8 Definición de las variables

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se mostraron como frecuencias y porcentajes, a excepción de la edad que se mostró como mediana y rango.

Para el análisis de factores de riesgo, las variables neutropenia y fiebre, trombocitopenia, anemia, mucositis, cardiotoxicidad, vómito y diarrea se dividieron en presenta y no presenta debido a que todas, a excepción del vómito, fueron grado 3 a 4 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Para la identificación de los factores de riesgo asociados a la presencia del vómito sólo se consideraron los vómitos grado 3 a 4 del CTCAE (47). Las variables cuantitativas como la edad, la dosis acumulada y el estado nutricional se convirtieron en variables dicotómicas, definiendo los puntos de corte basados en la literatura.

Las variables de los fármacos concomitantes como el uso de filgrastim profiláctico, dexrazoxane y quimioterapia concomitante también se convirtieron en variables dicotómicas (presenta y no presenta).

4.9 Análisis estadístico

La incidencia de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas se realizó mediante la relación del número de pacientes que desarrollaron cada una de las reacciones entre los 99 pacientes que integraron la cohorte.

Se realizó estadística descriptiva usando medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango) para las variables cuantitativas, mientras que para la expresión de las variables cualitativas (género, farmacología concomitante, tipo de tumor y presencia o ausencia de las RAM) se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Las RAM se clasificaron en leves, moderadas y severas de acuerdo a los criterios de la NOM-220-SSA1-2012.

4.10 Análisis de los factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas con mayor incidencia se estimaron mediante Riesgos Relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%) para cada una de las variables independientes cualitativas. Para ajustar el efecto de variables confusoras, se realizaron modelos de regresión logística múltiple. 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.

5. Resultados

5.1 Integración de la cohorte y desarrollo de la Farmacovigilancia intensiva

Para determinar la incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas se desarrolló un sistema de Farmacovigilancia intensiva centrada en el fármaco. Se determinó el número de pacientes con cáncer atendidos en cada uno de los hospitales en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2013, esta información se obtuvo de los departamentos de Estadística de cada hospital. Se obtuvo el número correspondiente al expediente clínico de cada paciente. Se encontraron 1891 pacientes del servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México y 1194 pacientes del servicio de Oncología y Hematología del Hospital de Pediatría de CMN SXXI. De estos pacientes, solo 1464 estuvieron expuestos a antraciclinas. A partir de estos últimos, se revisaron 189 expedientes clínicos, de los cuales 52 no fueron incluidos, 38 fueron eliminados y 99 fueron incluidos (Figura 4).

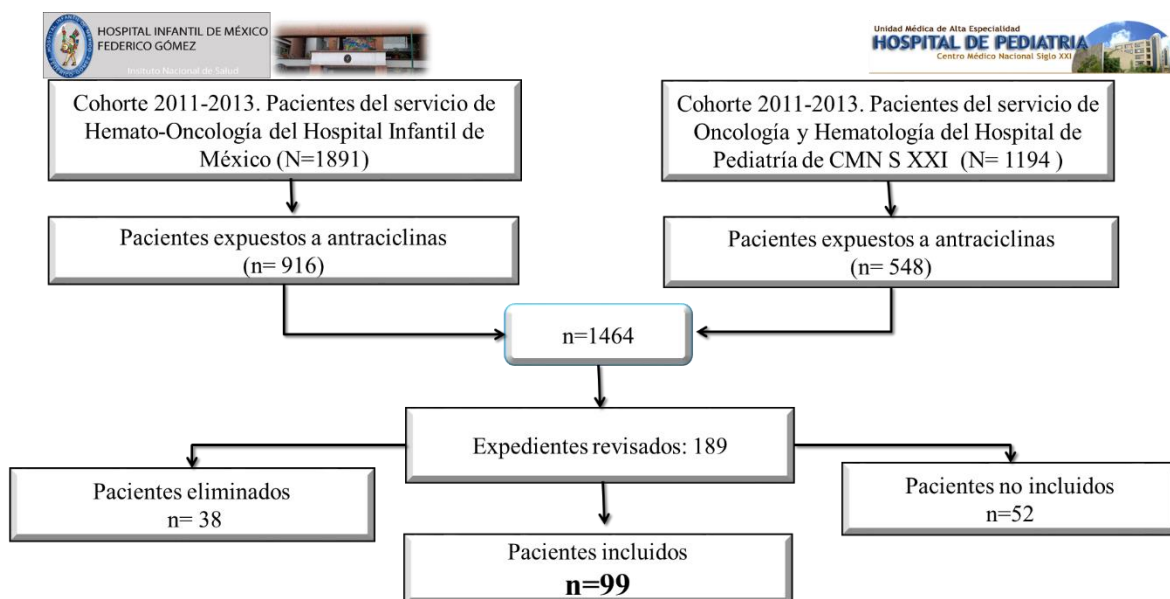


Figura 4. Diagrama de la identificación y selección de los pacientes.

5.2 Características demográficas de los pacientes incluidos

Se obtuvieron las características clínicas de los 99 pacientes incluidos. La Tabla I, muestra las características demográficas de los pacientes incluidos. La mediana de edad fue de 5,17 años (rango, 0,2-16,2). De todos los pacientes, 55 (55,6%) fueron de género masculino. Los diagnósticos más frecuentes fueron la leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin y osteosarcoma con 31 (31,3%), 15 (15,2%) y 11 (11,1%), respectivamente.

El tipo de antraciclina más utilizada fue la daunorrubicina con una frecuencia de 37 (37,4%), seguida de la epirrubicina con 31 (31,3%). La dosis acumulada más utilizada fue menor a 450 mg/m² con 73 (73,7%). De los pacientes estudiados, 71 (71,7%) no recibieron radioterapia.

Tabla I. Características demográficas de los pacientes incluidos (N=99)

Edad, años	Mediana (rango, min-max)
	5,17 (0,2-16,2)
Género, masculino	N (%)
	55 (55,6)
Diagnóstico	
Tumores sólidos	38 (38,4)
Leucemias y linfomas	61 (61,6)
Leucemia linfoblástica aguda	31 (31,3)
Linfoma no Hodgkin	15 (15,2)
Osteosarcoma	11 (11,1)
Linfoma Hodgkin	8 (8,1)
Leucemia Mieloide aguda	7 (7,1)
Hepatoblastoma	7 (7,1)
Neuroblastoma	7 (7,1)
Tumor de Wilms	6 (6,1)
Tumor de senos endodérmicos	3 (3,0)
Rabdomiosarcoma	1 (1,0)
Sarcoma alveolar	1 (1,0)
Tumor germinal	1 (1,0)
Sarcoma de Ewing	1 (1,0)
Radioterapia	
Si	28 (28,3)
No	71 (71,7)
Tipo de antraciclina	
Daunorrubicina	37 (37,4)
Epirrubicina	31 (31,3)
Doxorrubicina	28 (28,3)
Idarrubicina	3 (3,0)
Dosis acumulada	
< 450 mg/m ²	73 (73,7)
> 450 mg/m ²	26 (26,3)

5.3 Reacciones adversas asociadas a las antraciclinas

De los 99 pacientes incluidos, el 92% presentó al menos una reacción adversa asociada a la quimioterapia. Se encontraron en total 718 reacciones adversas de las cuales 346 (48,2%) fueron asociadas a las antraciclinas. La incidencia de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas fue de 68,7%, 39,4%, 37,4%, 33,3%, 25,0%, 15,2%, 8,1% para neutropenia y fiebre, trombocitopenia, mucositis, anemia, cardiotoxicidad, vómito y diarrea, respectivamente (Figura 5).

De las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas 280 (80,9%) fueron severas, 35 (10,1%) fueron moderadas y 31 (9%) fueron leves (Figura 6).

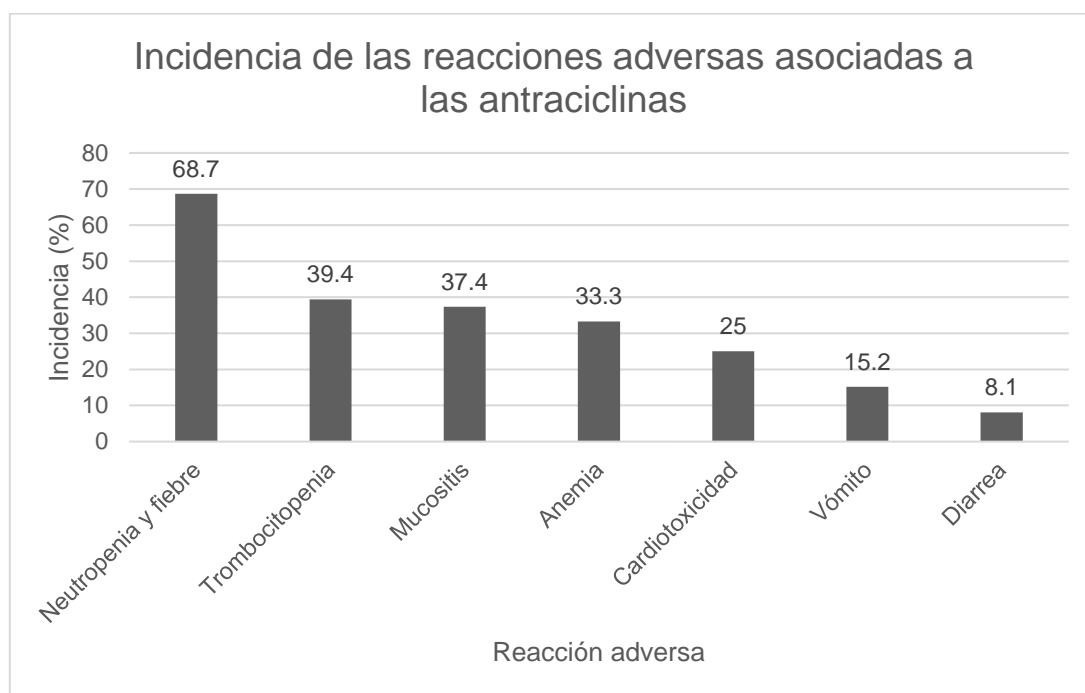


Figura 5. Incidencia de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas.

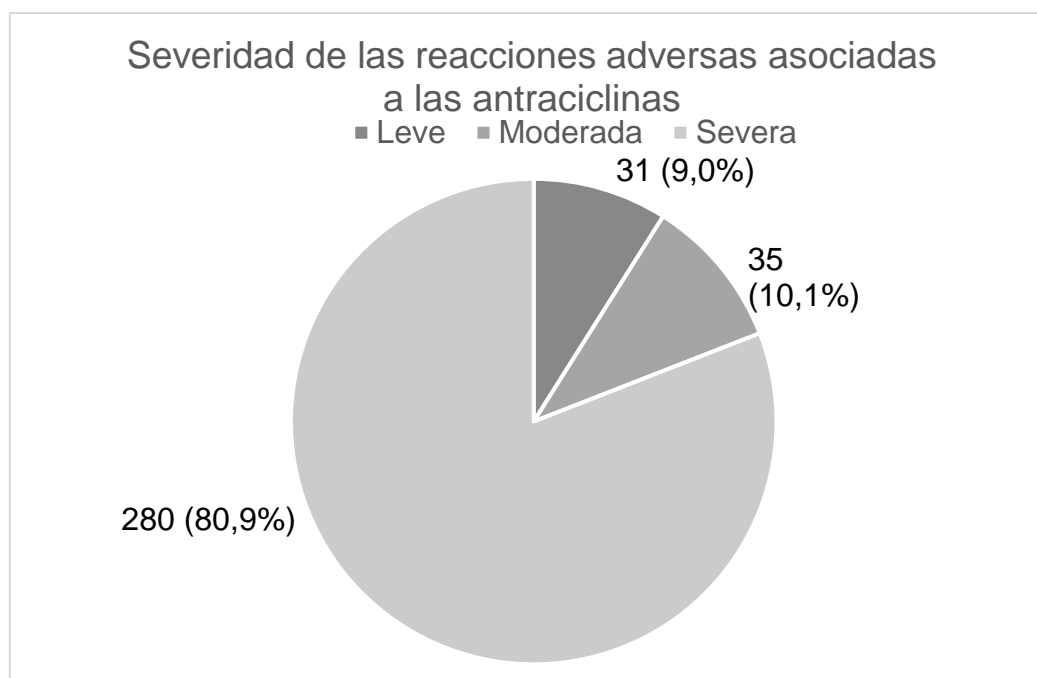


Figura 6. Severidad de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas

5.4 Análisis de factores de riesgo

Se determinaron los factores de riesgo asociados a las reacciones adversas que presentaron mayor incidencia. Se analizó el efecto de las variables: edad, género, uso de radioterapia, estado nutricional, tipo de tumor, tipo de antraciclina (doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina e idarrubicina) y fármacos concomitantes (ciclofosfamida, cisplatino, bleomicina, vincristina, metotrexate, etopósido, dexametasona y actinomicina d), sobre la aparición de cada reacción adversa. Se realizó un análisis bivariado para observar la asociación de cada variable y después, se realizó un análisis multivariado a través de una regresión logística múltiple para evaluar el efecto de posibles variables confusoras.

En el análisis de factores de riesgo para neutropenia y fiebre (Tabla II), el uso de ciclofosfamida (RR=0,61 [IC95%, 0,42-0,87]), metotrexate (RR=0,42 [IC95% 0,23-0,74]), epirubicina (RR=0,62 [IC95%, 0,42-0,91]) y etopósido (RR=0,41 [IC95%, 0,21-0,80]) fueron asociados como factores que reducen el riesgo para presentar neutropenia y fiebre, mientras que el uso de filgrastim (RR=1,39 [IC95%, 1,08-1,79]) y el uso de doxorubicina (RR=1,29 [IC95%, 1,01-1,66]) fueron asociados como factores de riesgo. Al realizar el modelo multivariado incluyendo las variables filgrastim, epirubicina, doxorubicina,

ciclofosfamida, metotrexate y etopósido, el modelo mostró que el uso de filgrastim (OR=13,14 [IC95%, 2,83-61,02]), epirrubicina (OR=0,017 [IC95%, 0,002-0,13]), metotrexate (OR=0,08 [IC95%, 0,01-0,42]) y etopósido (OR=0,06 [IC95%, 0,009-0,358]) se comportaron como factores independientes para la presencia de neutropenia y fiebre.

Tabla II. FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA Y FIEBRE

Factor de riesgo		Con	Sin	RR (IC 95%)	OR ^a (IC95%)*
		Neutropenia y fiebre N=68 (68,7%)	Neutropenia y fiebre N=31 (31,3%)		
Género	Femenino	31 (45,6)	13 (41,9)	1,05 (0,80-1,37)	NI
Filgrastim	Con	33 (48,5)	7 (22,6)	1,39 (1,08-1,79)	13,14 (2,83-61,02)
Radioterapia	Con	18 (26,5)	10 (32,3)	0,91 (0,67-1,25)	NI
Tipo de tumor	Sólidos	28 (41,2)	10 (32,3)	1,12 (0,86-1,46)	NI
Tipo de antraciclina	Con doxorubicina	23 (33,8)	5 (16,1)	1,29 (1,01-1,66)	3,37 (0,58-19,66)
	Con epirrubicina	15 (22,1)	16 (51,6)	0,62 (0,42-0,91)	0,017 (0,002-0,13)
	Con daunorrubicina	27 (39,7)	10 (32,3)	1,10 (0,85-1,44)	NI
	Con idarrubicina	3 (4,4)	0 (0,0)	1,29 (0,87-1,92)	NI
Edad al diagnóstico	> 4 años	41 (60,3)	16 (51,6)	1,12 (0,85-1,48)	NI
Estado nutricional	Con desnutrición	10 (14,7)	8 (25,8)	0,77 (0,50-1,20)	NI
Fármacos concomitantes	Con ciclofosfamida	17 (25,0)	18 (58,1)	0,61 (0,42-0,87)	0,36 (0,10-1,33)
	Con vincristina	41 (61,3)	17 (54,8)	1,07 (0,81-1,41)	NI
	Con cisplatino	19 (27,9)	7 (22,6)	1,09 (0,82-1,44)	NI
	Con bleomicina	2 (2,9)	7 (22,6)	0,30 (0,09-1,03)	NI
	Con metotrexate	8 (11,8)	16 (51,6)	0,42 (0,23-0,74)	0,08 (0,01-0,42)
	Con etopósido	6 (8,8)	13 (41,9)	0,41 (0,21-0,80)	0,06 (0,009-0,358)
	Con dexametasona	14 (20,6)	5 (16,1)	1,09 (0,80-1,48)	NI
	Con actinomicina d	4 (5,9)	3 (9,7)	0,82 (0,43-1,58)	NI

*Ajustado por las variables: filgrastim, doxorubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexate y etopósido. NI, no incluido.

En el análisis de factores de riesgo para mucositis (Tabla III), la presencia de tumores sólidos (RR=1,69 [IC95%, 1,03-2,80]) fue asociado como factor de riesgo. Mientras que el uso de ciclofosfamida (RR=0,37 [IC95%, 0,20-0,70]), metotrexate (RR=0,18 [IC95%, 0,07-0,46]) y etopósido (RR=0,21 [IC95%, 0,08-0,55]) fueron asociados como factores que disminuyen el riesgo. Al realizar el modelo multivariado, sólo el metotrexate (OR=0,20 [IC95%, 0,06-0,72]) y el etopósido (OR=0,22 [IC95%, 0,05-0,92]) se comportaron como factores independientes que disminuyeron el riesgo para la presencia de mucositis.

Tabla III. FACTORES DE RIESGO PARA MUCOSITIS

Factor de riesgo		Con	Sin	RR (IC 95%)	OR ^a (IC95%)
		Mucositis N=37 (37,4%)	Mucositis N=62 (62,6%)		
Género	Femenino	19 (51,4)	25 (40,3)	1,32 (0,79-2,19)	NI
Radioterapia	Con	11 (29,7)	17 (27,4)	1,07 (0,62-1,86)	NI
Tipo de tumor	Sólidos	19 (51,4)	19 (30,6)	1,69 (1,03-2,80)	1,79 (0,65-4,94)
Tipo de antraciclina	Con doxorubicina	14 (37,8)	14 (22,6)	1,54 (0,94-2,54)	NI
	Con epirrubicina	7 (18,9)	24 (38,7)	0,51 (0,25-1,03)	NI
	Con daunorrubicina	13 (35,1)	24 (38,7)	0,91 (0,53-1,55)	NI
	Con idarrubicina	3 (8,1)	0 (0,0)	2,46 (1,55-3,88)	NI
Edad al diagnóstico	> 4 años	23 (62,2)	34 (54,8)	1,21 (0,71-2,06)	NI
Estado nutricional	Con desnutrición	8 (21,6)	10 (16,1)	1,24 (0,69-2,25)	NI
Fármacos concomitantes	Con ciclofosfamida	9 (24,3)	37 (59,7)	0,37 (0,20-0,70)	0,47 (0,16-1,37)
	Con vincristina	17 (45,9)	40 (64,5)	0,63 (0,38-1,04)	NI
	Con cisplatino	12 (32,4)	15 (24,2)	1,28 (0,75-2,17)	NI
	Con bleomicina	1 (2,7)	9 (14,5)	0,25 (0,04-1,61)	NI
	Con metotrexate	4 (10,8)	36 (58,1)	0,18 (0,07-0,46)	0,20 (0,06-0,72)
	Con etopósido	4 (10,8)	32 (51,6)	0,21 (0,08-0,55)	0,22 (0,05-0,92)
	Con dexametasona	7 (18,9)	12 (19,4)	0,98 (0,51-1,88)	NI
	Con actinomicina d	4 (10,8)	4 (6,5)	1,38 (0,65-2,90)	NI

*Ajustado por las variables: tipo de diagnóstico, idarrubicina, ciclofosfamida, metotrexate, etopósido. NI, no incluido.

En el análisis de factores de riesgo para anemia (Tabla IV), el uso de ciclofosfamida (RR=0,48 [IC95%, 0,26-0,86]), metotrexate (RR=0,18 [IC95%, 0,07-0,47]) y etopósido (RR=0,15 [IC95%, 0,05-0,47]) fueron asociados como factores que disminuyen el riesgo de anemia. Al realizar el modelo multivariado, sólo el metotrexate (OR=0,17 [IC95%, 0,05-0,61]) y el etopósido (OR=0,16 [IC95%, 0,04-0,63]) se comportaron como factores que disminuyeron el riesgo para presentar anemia.

TABLA IV. FACTORES DE RIESGO PARA ANEMIA

Factor de riesgo		Con Anemia	Sin Anemia	RR (IC 95%)	OR ^a (IC95%)
		N=33 (33,3%)	N=66 (66,7%)		
Género	Femenino	16 (48,5)	28 (42,4)	1,17 (0,67-2,05)	NI
Radioterapia	Con	8 (24,2)	20 (30,3)	0,81 (0,42-1,58)	NI
Tipo de tumor	Sólidos	14 (42,4)	24 (36,4)	1,18 (0,68-2,07)	NI
Tipo de antraciclina	Con doxorubicina	9 (27,3)	19 (28,8)	0,95 (0,51-1,78)	NI
	Con epirubicina	10 (30,3)	21 (31,8)	0,95 (0,51-1,75)	NI
	Con daunorrubicina	12 (36,4)	25 (37,9)	0,96 (0,54-1,71)	NI
	Con idarrubicina	2 (6,1)	1 (1,5)	2,06 (0,88-4,83)	NI
Edad al diagnóstico	> 4 años	21 (63,6)	36 (54,5)	1,29 (0,72-2,32)	NI
Estado nutricional	Con desnutrición	6 (18,2)	12 (18,2)	1,00 (0,48-2,06)	NI
Fármacos concomitantes	Con ciclofosfamida	12 (36,4)	42 (63,6)	0,48 (0,26-0,86)	0,83 (0,29-2,38)
	Con vincristina	20 (60,6)	41 (62,1)	0,96 (0,54-1,69)	NI
	Con cisplatino	7 (21,2)	20 (30,3)	0,72 (0,35-1,46)	NI
	Con bleomicina	1 (3,0)	9 (13,6)	0,28 (0,04-1,82)	NI
	Con metotrexate	4 (12,1)	39 (59,1)	0,18 (0,07-0,47)	0,17 (0,05-0,61)
	Con etopósido	3 (9,1)	36 (54,4)	0,15 (0,05-0,47)	0,16 (0,04-0,63)
	Con dexametasona	5 (15,2)	17 (25,8)	0,62 (0,27-1,43)	NI
	Con actinomicina d	3 (9,1)	4 (6,1)	1,31 (0,53-3,25)	NI

*Ajustado por las variables: ciclofosfamida, metotrexate y etoposido. NI, no incluido.

En el análisis de factores de riesgo para cardiotoxicidad (Tabla V), el uso de dexrazoxane (RR=4,84 [IC95%, 2,10-11,16]), los tumores sólidos (RR=4,33 [IC95%, 1,87-10,02]), el uso de doxorubicina (RR=3,64 [IC95%, 1,65-8,06]), las dosis acumuladas mayores de 450 mg/m² (RR=2,33 [IC95%, 1,13-4,83]), la edad mayor a 4 años (RR=5,40 [IC95%, 1,35-21,66]), la desnutrición (RR=2,54 [IC95%, 1,24-5,19]) y el uso de cisplatino (RR=4,60 [IC95%, 2,11-10,05]) fueron asociados a un mayor riesgo de presentar cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Para evaluar el efecto de posibles variables confusoras, se realizó una regresión logística múltiple. En el modelo ajustado se incluyeron las variables dexrazoxane, tipo de tumor, tipo de antraciclina (doxorubicina), edad, dosis acumulada, estado nutricional y quimioterapia concomitante (cisplatino). El resultado del modelo mostró que la edad mayor a 4 años (OR=8,48 [IC95%, 1,32-54,32]) y la desnutrición (OR=12,34 [IC95%, 1,70-89,57]) se comportaron como un factor de riesgo independiente para la presencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

Tabla V. FACTORES DE RIESGO PARA CARDIOTOXICIDAD

Factor de riesgo		Con	Sin	RR (IC 95%)	OR ^a (IC95%)*
		cardiotoxicidad N=20 (25%)	cardiotoxicidad N=60 (75%)		
Género	Masculino	13 (65,0)	32 (53,3)	1,44 (0,64-3,23)	NI
Dexrazoxane	Con	14 (70,0)	12 (20,0)	4,84 (2,10-11,16)	4,99 (0,72-34,45)
Radioterapia	Con	6 (30,0)	16 (26,7)	1,13 (0,49-2,57)	NI
Tipo de tumor	Sólidos	14 (70,0)	14 (23,3)	4,33 (1,87-10,02)	1,13 (0,05-24,31)
Tipo de antraciclina	Con doxorubicina	13 (65,0)	14 (23,3)	3,64 (1,65-8,06)	1,20 (0,17-8,47)
	Con epirubicina	4 (20,0)	11 (18,3)	1,08 (0,42-2,77)	NI
	Con daunorrubicina	2 (10,0)	33 (55,0)	0,14 (0,03-0,57)	NI
	Con idarrubicina	1 (5,0)	2 (3,3)	1,35 (0,26-7,01)	NI
Dosis acumulada	> 450 mg/m ²	7 (35,0)	8 (13,3)	2,33 (1,13-4,83)	1,09 (0,20-5,76)
Edad al diagnóstico	>4 años	18 (90,0)	32 (53,3)	5,40 (1,35-21,66)	9,80 (1,50-63,92)
Estado nutricional	Con desnutrición	7 (35,0)	7 (11,7)	2,54 (1,24-5,19)	12,34 (1,70-89,57)
Fármacos concomitantes	Con ciclofosfamida	9 (45,0)	43 (71,7)	0,44 (0,21-0,93)	NI
	Con vincristina	9 (45,0)	45 (75,0)	0,39 (0,18-0,83)	NI
	Con cisplatino	13 (65,0)	10 (16,7)	4,60 (2,11-10,05)	2,42 (0,12-47,09)
	Con bleomicina	2 (10,0)	5 (8,3)	1,16 (0,34-4,00)	NI
	Con metotrexate	6 (30,0)	44 (73,3)	0,26 (0,11-0,60)	0,32 (0,06-1,64)
	Con etopósido	8 (40,0)	39 (65,0)	0,47 (0,21-1,02)	NI
	Con dexametasona	1 (5,0)	22 (36,7)	0,13 (0,02-0,92)	NI
	Con actinomicina d	1 (5,0)	3 (5,0)	1,00 (0,17-5,70)	NI

*Ajustado por las variables: edad, estado nutricional, dexrazoxane, doxorubicina, tipo de diagnóstico, dosis acumulada y los fármacos concomitantes (cisplatino y metotrexate). NI, no incluido.

En el análisis de factores de riesgo para vómito (Tabla VI), el uso de ciclofosfamida (RR=0,25 [IC95%, 0,08-0,72]), metotrexate (RR=0,07 [IC95%, 0,01-0,53]), etopósido (RR=0,28 [IC95%, 0,08-0,92]) y vincristina (RR=0,35 [IC95%, 0,13-0,90]) fueron asociados como factores de protección. Al realizar el modelo multivariado, sólo el metotrexate (OR=0,07 [IC95%, 0,007-0,66]) se comportó como factor independiente para la presencia de vómito. En el análisis de factores de riesgo para trombocitopenia, se realizó el análisis bivariado en el cual no se observó ningún factor asociado significativamente.

TABLA VI. FACTORES DE RIESGO PARA VÓMITO

Factor de riesgo		Con	Sin	RR (IC 95%)	OR ² (IC95%)*
		Vómito N=15 (15,2%)	Vómito N=84 (84,8%)		
Género	Femenino	7 (46,7)	37 (44,0)	1,09 (0,43-2,78)	NI
Radioterapia	Con	5 (33,3)	23 (27,4)	1,27 (0,47-3,38)	NI
Tipo de tumor	Sólidos	6 (40,0)	32 (38,1)	1,07 (0,41-2,77)	NI
Tipo de antraciclina	Con doxorubicina	5 (33,3)	23 (27,4)	1,27 (0,47-3,38)	NI
	Con epirrubicina	5 (33,3)	26 (31,0)	1,10 (0,41-2,94)	NI
	Con daunorubicina	4 (26,7)	33 (39,3)	0,61 (0,21-1,77)	NI
	Con idarrubicina	1 (6,7)	2 (2,4)	2,28 (0,43-12,16)	NI
Edad al diagnóstico	> 4 años	12 (80,0)	45 (53,6)	2,95 (0,89-9,79)	NI
Estado nutricional	Con desnutrición	2 (13,3)	16 (19,0)	0,69 (0,17-2,80)	NI
Fármacos concomitantes	Con ciclofosfamida	4 (26,7)	55 (65,5)	0,25 (0,08-0,72)	0,29 (0,07-1,16)
	Con vincristina	6 (40,0)	59 (70,2)	0,35 (0,13-0,90)	1,17 (0,31-4,42)
	Con cisplatino	5 (33,3)	22 (26,2)	1,33 (0,50-3,55)	NI
	Con bleomicina	1 (6,7)	8 (9,5)	0,71 (0,10-4,82)	NI
	Con metotrexate	1 (6,7)	48 (57,1)	0,07 (0,01-0,53)	0,07 (0,007-0,66)
	Con etopósido	3 (20,0)	44 (52,4)	0,28 (0,08-0,92)	0,87 (0,18-4,26)
	Con dexametasona	1 (6,7)	19 (22,6)	0,28 (0,04-2,02)	NI
	Con actinomicina d	2 (13,3)	7 (8,3)	1,54 (0,41-5,77)	NI

*Ajustado por las variables: ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y etopósido. NI, no incluido.

6. Discusión

Las reacciones adversas son una importante causa de mortalidad y morbilidad en el niño con cáncer. Por lo que son una preocupación latente para estos pacientes, sus familias y para todo el sector salud. El problema de las reacciones adversas en población pediátrica es que se tiene muy poca información. El 95% de las reacciones adversas no son reportadas y menos del 25% de los medicamentos en el mercado han mostrado datos de seguridad y eficacia en población pediátrica (39). Por ello, los estudios de Farmacovigilancia intensiva son una buena alternativa para actualizar los perfiles de seguridad de los medicamentos en esta población.

La incidencia de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas en la población pediátrica varía con respecto a la encontrada en la población adulta. De tal manera que la incidencia y severidad de las reacciones adversas es mayor en niños (39).

En este estudio llama la atención la alta incidencia de neutropenia y fiebre asociada a las antraciclinas, ya que es superior a la encontrada en otros países (Figura 7). La incidencia del 68,7% indica que siete de cada diez niños que reciben quimioterapia con antraciclinas podrían regresar al servicio de urgencias por un cuadro de neutropenia y fiebre. La mayoría de los pacientes que ingresan al servicio de urgencias presenta neutropenia grado 3 o 4, por lo que el riesgo de mortalidad aumenta y además, no se les puede administrar el siguiente ciclo de quimioterapia hasta que el paciente recupere la cuenta de neutrófilos, por lo que el riesgo de falla del tratamiento del cáncer también aumenta. De tal manera que el hospital debe de estar preparado con recursos humanos y económicos para atender a estos pacientes inmediatamente.

De manera profiláctica, a la mayoría de los pacientes se les administra antibióticos antes y después de la quimioterapia. También se les administra FECCG, como el filgrastim, después de cada ciclo quimioterapéutico. Sin embargo, en este estudio, a pesar de la administración de filgrastim profiláctico, el niño regresa al hospital por neutropenia y fiebre. Este hallazgo hace que en el análisis de factores de riesgo, el filgrastim haya sido un factor de riesgo para presentar neutropenia y fiebre. En un estudio realizado por *Wexler y cols.*, se

demonstró que el FECG profiláctico no produce una reducción del grado de la granulocitopenia después de la administración de la quimioterapia combinada (50).

Aunque el FECG no tiene efecto sobre la mortalidad asociada a la neutropenia febril, sirve para tratamiento de esta reacción (49). Es decir, cuando el paciente tiene neutropenia y fiebre, la administración del filgrastim es útil, pero no lo es cuando se pretende implementar como profilaxis. En los hospitales donde se llevó a cabo este estudio, el filgrastim se administra de manera profiláctica después de cada ciclo de quimioterapia (una dosis diaria durante cinco a diez días). El costo de este medicamento biotecnológico va desde \$1,300.00 hasta \$4,400.00, por dosis. El sector salud cubre el costo de este medicamento aunque en ocasiones, son los familiares del paciente quienes tienen que cubrirlo. Por lo que el análisis del costo-beneficio es importante para la optimización de recursos para este medicamento.

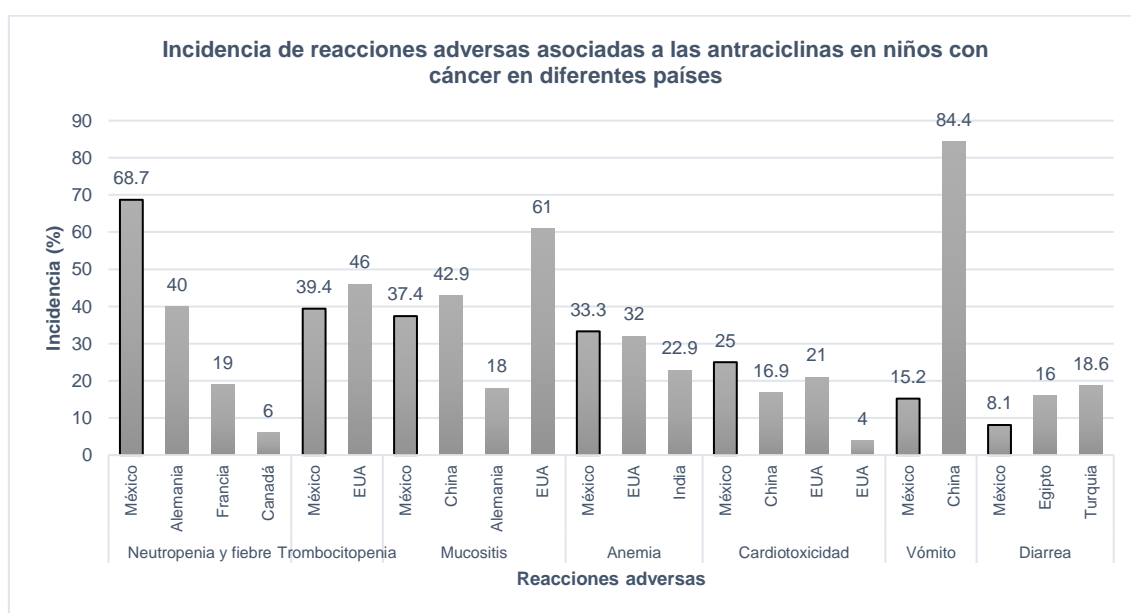


Figura 7. Comparación de las incidencias de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas encontradas en el presente estudio con respecto a estudios en otros países. (50, 65, 76-82)

La incidencia de trombocitopenia, mucositis y anemia se encuentra dentro del intervalo de las incidencias encontradas en otros países. La aparición de estas reacciones impacta directamente en la calidad de vida del niño con cáncer. Tanto la trombocitopenia como la anemia tienen a la transfusión como el tratamiento más efectivo. Aproximadamente un millón de

unidades de sangre son transfundidas en los pacientes con cáncer cada año en Estados Unidos (83). Sin embargo, el empleo de transfusiones conlleva el riesgo de padecer otras reacciones como la sepsis asociada a la transfusión.

Por otro lado, la mucositis es una reacción que puede degradar súbitamente el estado de salud del niño. El paciente deja de comer debido al dolor y molestia que le causan las ulceraciones en la boca.

En los hospitales donde se realizó el estudio, el tratamiento utilizado para la mucositis es a base de enjuagues bucales con bicarbonato de sodio, nutrición parenteral, profilaxis con antibióticos y antimicóticos, y monitoreo constante de la cuenta total de neutrófilos. Esta reacción es una de las más costosas y además, tiene altas probabilidades de complicarse a mucositis anal y gastrointestinal (59).

En el análisis de factores de riesgo para mucositis y anemia se encontró que la terapia concomitante con metotrexate y etopósido disminuyen el riesgo para estas reacciones. El metotrexate y el etopósido se administran durante las fases de consolidación y mantenimiento de diversos tumores. Estas fases se caracterizan por ser menos agresivas que las inducciones a la remisión, ya que las dosis que se manejan son bajas y se pueden dar de manera ambulatoria, inclusive. El hecho de tener esta información permite, además de anticipar los gastos del sector salud, validar las guías clínicas que se siguen en cada hospital.

Tanto en el Hospital Infantil de México como en el Hospital de Pediatría de CMN, las fases de mantenimiento se dan de manera ambulatoria. Es decir, el paciente llega a la sala de quimioterapia, se le administra la terapia correspondiente y después de una o dos horas, se retira a su casa. Este estudio indica que es poco probable que un paciente en mantenimiento regrese al hospital por mucositis o anemia.

Para la anemia, trombocitopenia y mucositis, se han identificado diversos factores de riesgo como deficiencia nutricional, radioterapia y combinación de fármacos citotóxicos (53). Sin embargo, en este estudio no se encontró ningún factor de riesgo asociado.

Para el caso del vómito, la incidencia encontrada fue menor que en otras poblaciones. Se sabe que la combinación cisplatino-antraciclina es un factor de riesgo para la presencia de vómito (60). En estudios realizados en la población pediátrica se ha encontrado una incidencia del vómito asociado a regímenes con antraciclinas del 84% (63). En este estudio, la combinación con cisplatino solo se observa en los tumores sólidos, como el hepatoblastoma o el osteosarcoma que fueron de poca frecuencia. Por otro lado, es importante aclarar que todos los pacientes reciben terapia de sostén con ondansetron u ondansetron/dexametasona, y que para el análisis de los factores de riesgo se consideraron los vómitos severos que se definen como más de seis episodios en un día (47). Es decir, los niños con cáncer siguen vomitando a pesar de la terapia de sostén con ondansetron. *Siddique y cols.*, demostraron que el uso de granisetron es más eficaz que el ondansetron para prevenir el vómito en niños (64). Esta reacción es la principal causa de abandono de tratamiento del cáncer por lo que la mejora de las terapias de sostén contribuiría a obtener mayores cifras de supervivencia.

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es la reacción más estudiada de estos fármacos. La incidencia de cardiotoxicidad en este estudio fue similar a la encontrada por *Lipshultz y cols.*, que encontraron una incidencia del 21% en una cohorte de niños sobrevivientes del cáncer (77).

La cardiotoxicidad es la reacción que limita el uso de las antraciclinas en la población pediátrica. Los protocolos indican que una FEVI menor al 50% o una FA menor al 30% es indicativo de la suspensión de estos medicamentos. La cardiotoxicidad se puede presentar de forma aguda, inmediatamente después de la administración de la antraciclina o bien, de forma tardía, cuando el paciente se encuentra en vigilancia. Para disminuir el riesgo de cardiotoxicidad se ha implementado el uso de cardioprotectores, como el dexrazoxane (72). En este estudio, el dexrazoxane no tuvo asociación significativa con el desarrollo de cardiotoxicidad. El valor obtenido del OR ajustado 4,99 (0,72-34,45, IC95%) podría estar indicando que a pesar de que recibieron dexrazoxane presentaron cardiotoxicidad. *Schwartz y cols.*, obtuvieron resultados similares al no encontrar diferencia significativa del uso de dexrazoxane y la presencia de carditoxicidad en niños (79). En otro estudio

realizado por *Bjelogrlic y cols.*, se encontró que el dexrazoxane no previene el desarrollo de cardiomiopatía inducida por el tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida (84). Sin embargo, harían falta más estudios en la población pediátrica para confirmar esta hipótesis.

La edad mayor a cuatro años y la desnutrición son factores de riesgo para presentar cardiotoxicidad. En un estudio realizado en niños sobrevivientes del cáncer se encontró que los pacientes con bajo peso tienen mayor riesgo de tener disfunción ventricular (OR 5.01 [IC95%, 1.26-19.85]). Sin embargo, la etiología y la explicación de la asociación aun no son claros ya que existen pocos datos en la literatura que sustenten estos resultados. Pese a ello, se recomienda que aquellos pacientes con bajo peso y que reciben antraciclinas sean monitoreados constantemente. Una hipótesis para la asociación de la desnutrición y la cardiotoxicidad es que al tener deficiencia nutricional, las enzimas antioxidantes sean insuficientes o bien, no estén llevando a cabo correctamente su función.

En este estudio se encontró que la edad mayor a cuatro años es un factor de riesgo para la presencia de cardiotoxicidad. Algunos estudios mencionan que la edad menor a cuatro años es factor de riesgo (77). Sin embargo, otros estudios han demostrado que la edad no tiene efecto sobre el desarrollo de la cardiotoxicidad (85).

Por último, a pesar de que las antraciclinas son el principal factor de riesgo para la presencia de diarrea, su incidencia fue menor en comparación con otras poblaciones.

Este estudio de Farmacovigilancia intensiva proporciona los datos de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas y se puede considerar para actualizar el perfil de seguridad de estos fármacos en la población pediátrica.

7. Conclusiones

- La incidencia de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas es alta. La reacción con mayor incidencia es la neutropenia febril, seguida de trombocitopenia, mucositis, anemia, cardiotoxicidad, vómito y por último, diarrea.
- La mayoría de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas son severas.
- El uso de filgrastim es un factor de riesgo para presentar neutropenia y fiebre asociada a las antraciclinas mientras que el uso de epirrubicina, metotrexate y etopósido disminuye el riesgo para esta reacción.
- El uso de metotrexate y etopósido disminuye el riesgo de presentar mucositis, anemia y vómito.
- La desnutrición y la edad mayor a 4 años son factores de riesgo independientes para presentar cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas. Es de notar que el uso de dexrazoxane no se asocia con esta reacción.
- No se encontraron factores de riesgo asociados para el desarrollo de trombocitopenia.

8. Perspectivas

- Plan de manejo de riesgos y minimización del riesgo.
- Análisis costo-beneficio de las reacciones adversas asociadas a las antraciclinas.
- Estudios longitudinales prospectivos para monitorear el perfil de seguridad de las antraciclinas.
- Estudio farmacogenómico para determinar variantes involucradas en la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.
- Implementar la Farmacovigilancia intensiva para la búsqueda de las reacciones asociadas a otros fármacos quimioterapéuticos.

9. Referencias

1. Cancer IAfR. World Cancer Report 2008. Switzerland: IARC; 2008. p. 511.
2. Luna RR. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. 1 ed. México: Editores de textos mexicanos; 2007. 325 p.
3. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocana S, Gonzalez-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Álvarez MC, et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC cancer*. 2007;7:68.
4. Geografía. INEGI. Censo de Población y Vivienda 2010. Mexico 2011; Available from: <http://www.inegi.org.mx>
5. Pearson HA. History of pediatric hematology oncology. *Pediatric research*. 2002;52(6):979-92.
6. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2625-34.
7. In: Hewitt M, Weiner SL, Simone JV, editors. *Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life*. Washington (DC) 2003.
8. NIHCE. *Improving outcomes with children and young people with cancer-manual update*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005.
9. National Institute of Cancer. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2009*. USA: National 2010.
10. W. Archie Bleyer RDB. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. Oncology P, Germany: Springer; 2007.
11. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Arangure JM. [Cancer epidemiology in Mexican children. Overall results]. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2011;49 Suppl 1:S43-70.

12. Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud DGdE. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. Secretaria de Salud, 2011.
13. Lown JW. Anthracycline and anthraquinone anticancer agents: current status and recent developments. *Pharmacology & therapeutics*. 1993;60(2):185-214.
14. LH H. DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):188-200.
15. Chaveli-Lopez B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(1):e81-e90.
16. Muggia FM, Green MD. New anthracycline antitumor antibiotics. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1991;11(1):43-64.
17. Westendorf J, Groth G, Steinheider G, Marquardt H. Formation of DNA-adducts and induction of DNA-crosslinks and chromosomal aberrations by the new potent anthracycline antitumor antibiotics: morpholinodaunomycin, cyanomorpholinodaunomycin and cyanomorpholinoadriamycin. *Cell biology and toxicology*. 1985;1(2):87-101.
18. DuVernay VH, Jr., Pachter JA, Crooke ST. DNA binding studies on several new anthracycline antitumor antibiotics II. The importance of the carbomethoxy-group as position-10 of the class II anthracycline molecule. *Molecular pharmacology*. 1979;16(2):623-32.
19. Aubel-Sadron G, Londos-Gagliardi D. Daunorubicin and doxorubicin, anthracycline antibiotics, a physicochemical and biological review. *Biochimie*. 1984;66(5):333-52.
20. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*. 2004;56(2):185-229.
21. Pommier Y, Leteurtre F, Fesen MR, Fujimori A, Bertrand R, Solary E, et al. Cellular determinants of sensitivity and resistance to DNA topoisomerase inhibitors. *Cancer investigation*. 1994;12(5):530-42.

22. Cummings J, Anderson L, Willmott N, Smyth JF. The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. *Eur J Cancer*. 1991;27(5):532-5.
23. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacology & therapeutics*. 1990;47(2):219-31.
24. Bachur NR, Gee MV, Friedman RD. Nuclear catalyzed antibiotic free radical formation. *Cancer research*. 1982;42(3):1078-81.
25. Sinha BK, Katki AG, Batist G, Cowan KH, Myers CE. Differential formation of hydroxyl radicals by adriamycin in sensitive and resistant MCF-7 human breast tumor cells: implications for the mechanism of action. *Biochemistry*. 1987;26(13):3776-81.
26. Tritton TR. Cell surface actions of adriamycin. *Pharmacology & therapeutics*. 1991;49(3):293-309.
27. Goormaghtigh E, Ruyschaert JM. Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Biochimica et biophysica acta*. 1984;779(3):271-88.
28. Force T, Wang Y. Mechanism-based engineering against anthracycline cardiotoxicity. *Circulation*. 2013;128(2):98-100.
29. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*. 2012;18(11):1639-42.
30. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1154-6.
31. Ackland SP, Ratain MJ, Vogelzang NJ, Choi KE, Ruane M, Sinkule JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-term continuous-infusion doxorubicin. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1989;45(4):340-7.
32. Synold TW, Doroshow JH. Anthracycline dose intensity: clinical pharmacology and pharmacokinetics of high-dose doxorubicin administered as a 96-hour continuous intravenous infusion. *The Journal of infusional chemotherapy*. 1996;6(2):69-73.

33. Speth PA, van Hoesel QG, Haanen C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. *Clinical pharmacokinetics*. 1988;15(1):15-31.
34. Candido CD, Campos ML, Correa Vidigal Assumpcao JU, Pestana KC, Padilha EC, Carlos IZ, et al. Biocompatible microemulsion modifies the tissue distribution of Doxorubicin. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2014;103(10):3297-301.
35. Creasey WA, McIntosh LS, Brescia T, Odujinrin O, Aspnes GT, Murray E, et al. Clinical effects and pharmacokinetics of different dosage schedules of adriamycin. *Cancer research*. 1976;36(1):216-21.
36. Heibein AD, Guo B, Sprowl JA, Maclean DA, Parissenti AM. Role of aldo-keto reductases and other doxorubicin pharmacokinetic genes in doxorubicin resistance, DNA binding, and subcellular localization. *BMC cancer*. 2012;12:381.
37. Jez JM, Bennett MJ, Schlegel BP, Lewis M, Penning TM. Comparative anatomy of the aldo-keto reductase superfamily. *The Biochemical journal*. 1997;326 (Pt 3):625-36.
38. NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la Farmacovigilancia. 2012.
39. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2007;14(1):e45-57.
40. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *Jama*. 2007;297(24):2705-15.
41. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas.
42. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy*. 1996;16(4):701-7.

43. White TJ AA, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 1999;15(5):445-58.
44. Naranjo CA. A clinical pharmacologic perspective on the detection and assessment of adverse drug reactions. *Drug information journal*. 1986;20(4):387-93.
45. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington DC: Biblioteca sede de la OPS; 2010.
46. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, Mody R, Sung L, Macy ML. Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatric blood & cancer*. 2014.
47. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. US Department of Health and Human Services 2009. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-14_QuickReference_5x7.pdf.
48. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(8):1427-33.
49. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:CD003039.
50. Wexler LH, Weaver-McClure L, Steinberg SM, Jacobson J, Jarosinski P, Avila N, et al. 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.
51. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs*. 2002;62 Suppl 1:1-15.

52. Priestman T. *Cancer Chemotherapy in Clinical Practice*. London: Springer; 2008. 41-70 p.
53. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;1(64).
54. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(7):1022-4.
55. Rodgers GM, 3rd, Becker PS, Bennett CL, Cella D, Chanan-Khan A, Chesney C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2008;6(6):536-64.
56. Linda S. Elting EBR, Charles G. Martin, Danna Kurtin, Saul Rodriguez, Esa Laiho,, Krishnakumari Kanesan SBC, and Robert S. Benjamin. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(4):1137-46.
57. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Seminars in hematology*. 2009;46(1 Suppl 2):S26-32.
58. Cantor SB, Elting LS, Hudson DV, Jr., Rubenstein EB. Pharmacoeconomic analysis of oprelvekin (recombinant human interleukin-11) for secondary prophylaxis of thrombocytopenia in solid tumor patients receiving chemotherapy. *Cancer*. 2003;97(12):3099-106.
59. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
60. Gary H. Lyman JC. *Cancer supportive care. Advances in therapeutic strategies*. USA: Informa health care; 2008.

61. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2201-5.
62. Herrstedt J. Nausea and emesis: still an unsolved problem in cancer patients? *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2002;10(2):85-7.
63. Holdsworth MT, Raisch DW, Frost J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer*. 2006;106(4):931-40.
64. Siddique R, Hafiz MG, Rokeya B, Jamal CY, Islam A. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2011;20(4):680-8.
65. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Erguven S, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(1):183-9.
66. Sherief LM, Beshir MR, Kamal NM, Gohar MK, Gohar GK. Diarrhea in neutropenic children with cancer: An Egyptian center experience, with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2012;33(2):95-101.
67. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, Burkes R, Dowden SD, Dranitsaris G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol*. 2007;14(1):13-20.
68. Plana JC. [Chemotherapy and the heart]. *Revista española de cardiología*. 2011;64(5):409-15.
69. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline

therapy in children: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002;13(6):819-29.

70. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2013;10(12):697-710.

71. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancers. *Paediatric drugs*. 2014.

72. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-9.

73. ICH. International Conference on Harmonization Pharmacovigilance Planning E2E. 2004.

74. Cofepris CNdF. Curso Taller Básico para Centros Institucionales. México: Cofepris, 2013.

75. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):CD003917.

76. Liu Y, Ke XY, Ma J, Shen ZX, Zhang XH, Du X, et al. Multicenter randomized control trial on safety of domestic idarubicin for acute leukemia. *Chinese journal of oncology*. 2006;28(9):706-8.

77. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94(4):525-33.

78. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood*. 1996;87(8):3143-50.

79. Schwartz CL CL, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, Lipshultz SE, Turner CS, deAlarcon PA, Chauvenet A. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with

intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*. 2009;114(10):2051-9.

80. Michon JM HO, Bouffet E, Meresse V, Coze C, Rubie H, Bordigoni P, Cattiaux E, Ward N, Bernard JL, Lemerle J, Zucker JM, Philip T. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 1998;34(7):1063-9.

81. Minuk LA MK, Chin-Yee IH, Lazo-Langner A, Bhagirath V, Chin-Yee BH, Mangel JE. Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):57-63.

82. Bhakhri BK, Vaidya PC, Trehan A, Marwaha RK, Garewal G. Iron deficiency anemia in children presenting with lymphoreticular malignancies and the effect of induction therapy. *Pediatric hematology and oncology*. 2012;29(2):148-53.




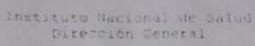

83. Estrin JT, Schocket L, Kregenow R, Henry DH. A retrospective review of blood transfusions in cancer patients with anemia. *The oncologist*. 1999;4(4):318-24.

84. Bjelogric SK, Lukic ST, Djuricic SM. Activity of dexrazoxane and amifostine against late cardiotoxicity induced by the combination of doxorubicin and cyclophosphamide in vivo. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2013;113(4):228-38.

85. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. 2006;42(18):3191-8.

10. Anexos

10.1 Carta de aprobación de la Comisión de Investigación y los Comités de Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

MÉXICO, D.F., A 23 DE OCTUBRE DE 2013 DG/1000/ 984 /2013

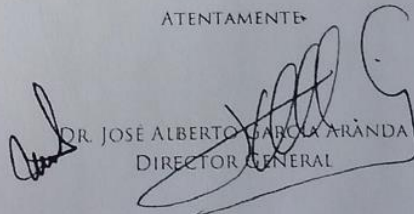
DRA. PATRICIA CLARK PERALTA
JEFA DE LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
PRESENTE

INFORMO A USTED, QUE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y LOS COMITÉS DE ÉTICA Y BIOSEGURIDAD, DESPUÉS DE HABER REVISADO SU PROTOCOLO NÚMERO HIM-2013-062 "ESTUDIO FARMACOGENÓMICO PARA DETERMINAR LAS VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS AL DESARROLLO DE CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS", HAN EMITIDO EL DICTAMEN DE:

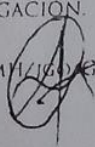
APROBADO

EN LOS TÉRMINOS Y CONDICIONES SEÑALADOS POR DICHAS COMISIONES, POR LO ANTERIOR, SE AUTORIZA SU DESARROLLO.

ATENTAMENTE


 DR. JOSÉ ALBERTO GARCÍA ARANDA
 DIRECTOR GENERAL

CON COPIA:
C.P. ELÍAS HERNÁNDEZ RAMÍREZ, JEFE DE LA UNIDAD AUXILIAR ADMINISTRATIVA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN.

JAGA/OM/1/16/16/ELRO


INSTITUCIÓN DE SERVICIO MÉDICO, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN, AFILIADA A LA UNAM
 Dirección: Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06720, México, D.F.
 Tel: 57 61 01 81 - 57 61 19 63 / 57 61 36 60. Fax: 57 61 89 74. Correo: 52 28 00 17 ext. 9000
 www.him.gob.mx

10.2 Carta de aprobación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social.



10.3 Reconocimiento



11. Firmas del jurado aprobando la tesis