



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN**

**Reacciones adversas a mediano y largo plazo en pacientes  
pediátricos sobrevivientes de cáncer: estudio de  
Farmacovigilancia activa**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

**PRESENTA:**

**VANESSA KARINA MARTÍNEZ LARA**

**ASESORA: M. en C. Jessica Liliana Vargas Neri**

**CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Mi más sincero agradecimiento:**

A mis padres Araceli Lara y Rubén Martínez por su esfuerzo y dedicación por hacerme una persona de bien con valores y con ganas de ser mejor, así como el apoyo que me han brindado estando conmigo en todo momento. Todo lo que me han dado lo aprovecharé de la mejor manera y siempre les estaré agradecida. A mi hermano Ricky por todas las aventuras que hemos pasado, y todas nuestras complicidades. Gracias por creer en mí, son lo más importante y la mejor familia que pude haber tenido.

A mis amigos de la FES por todas las vivencias que pasamos juntos desde primer semestre; las risas, el estrés... Gracias por estar: Aldo, Ale, Chava, Javi, María, Vale... todos me dejaron grandes enseñanzas. En especial a Ale y Diana, por las horas de estudio juntas, por las pláticas, por escucharme, aconsejarme y ser buenas amigas. A Edson que me ha brindado su amistad incondicional y ha estado conmigo desde el CCH.

A mi asesora, M. en C. Liliana Vargas por compartir su conocimiento, por su paciencia, su entusiasmo, su empatía, sus consejos y por todo el apoyo que me ha brindado para concluir la tesis, así como motivarme a hacer cosas nuevas.

A la Unidad de Epidemiología Clínica, que me abrió las puertas y que me ha dejado muchas enseñanzas desde el primer día.

Al Departamento de Hemato-Oncología, en especial a la Dra. Gaby Hernández que me permitió comenzar con el proyecto para sobrevivientes de cáncer. Gracias por la disposición, la confianza, y la felicidad que transmite.

Al personal de Archivo por su apoyo y eficiencia, para que yo pudiera avanzar en la tesis, además de su amabilidad y simpatía.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, al Colegio de Ciencias y Humanidades  
Plantel Azcapotzalco y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por pintar mi corazón  
azul y oro.

## Índice

1. Marco teórico .....	1
1.1. Epidemiología del cáncer infantil .....	1
1.1.1. Sobreviviente de cáncer .....	1
1.1.2. Mortalidad en sobrevivientes de cáncer.....	2
1.2. Tratamiento contra el cáncer .....	3
1.2.1. Cirugía .....	3
1.2.2. Radioterapia.....	3
1.2.3. Quimioterapia.....	3
1.2.3.1. Agentes alquilantes.....	5
1.2.3.2. Antimetabolitos .....	6
1.2.3.2.1. Antagonistas del ácido fólico.....	7
1.2.3.2.2. Análogos de purina y de pirimidina .....	8
1.2.3.3. Antibióticos .....	9
1.2.3.4. Alcaloides vegetales (inhibidores mitóticos).....	10
1.2.3.5. Hormonas.....	10
1.2.3.6. Agentes diversos o misceláneos .....	10
1.2.3.7. Agentes de investigación .....	10
1.3. Esquemas de tratamiento en el HIMFG.....	11
1.3.1. CISCA II .....	11
1.3.2. ABVD .....	11
1.3.3. VAdriaC.....	12
1.3.4. HIM-2003.....	12
1.4. Farmacovigilancia.....	13
1.4.1. Vigilancia pasiva.....	14

1.4.2. Informes estimulados .....	14
1.4.3. Vigilancia activa.....	15
1.4.4. Estudios observacionales comparativos .....	15
1.4.5. Investigaciones clínicas dirigidas .....	16
1.4.6. Estudios descriptivos.....	16
1.5. Reacciones adversas por tratamientos oncológicos.....	16
1.5.1. Clasificación de acuerdo a la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) .....	20
1.5.2. Clasificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia .....	20
1.5.3. Clasificación de causalidad de acuerdo al Algoritmo de Naranjo .....	23
1.6. Reacciones adversas presentadas en el sobreviviente de cáncer .....	26
1.6.1. Cardiotoxicidad.....	26
1.6.2. Nefrotoxicidad .....	27
1.6.3. Toxicidad en hueso .....	28
1.6.4. Neurotoxicidad .....	29
1.6.5. Efectos endócrinos.....	29
1.7. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en pacientes pediátricos .....	30
1.7.1. RAM: seguimiento e importancia.....	30
1.7.2 Perspectivas a futuro de sobrevivientes de cáncer .....	31
2. Planteamiento del problema .....	31
3. Justificación .....	32
4. Pregunta de investigación .....	32
5. Objetivos.....	32
5.1. Objetivo general .....	32
5.2. Objetivos específicos .....	32

6. Metodología.....	33
6.1. Diseño del estudio.....	33
6.2. Población .....	33
6.3. Agrupación .....	33
6.4. Criterios de selección .....	33
6.4.1. Criterios de inclusión .....	33
6.4.2. Criterios de exclusión .....	33
6.5. Tamaño de muestra .....	33
6.6. Consideraciones éticas .....	34
6.7. Procedimiento .....	34
6.8. Definición de variables .....	35
6.9. Análisis estadístico.....	37
7. Resultados.....	38
7.1. Datos demográficos .....	38
7.2. Prevalencia de las RAM en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer ...	40
7.3. Causalidad de las RAM.....	41
7.4. Severidad de las RAM.....	43
7.5. Identificación de RAM de acuerdo al protocolo utilizado .....	45
8. Discusión.....	46
9. Conclusiones .....	55
10. Referencias .....	57

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<b>ABVD</b>	:	Esquema quimioterapéutico: Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbazina
<b>CISCA II</b>	:	Esquema quimioterapéutico: Ciclofosfamida-Adriamicina-Carboplatino
<b>COPADM</b>	:	Esquema quimioterapéutico: Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisolona-Adriamicina-Metotrexato
<b>CTCAE</b>	:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>ADN</b>	:	Ácido desoxirribonucleico
<b>FDA</b>	:	Food and Drug Administration
<b>HIMFG</b>	:	Hospital Infantil de México Federico Gómez
<b>OMS</b>	:	Organización Mundial de la Salud
<b>RAM</b>	:	Reacción Adversa a Medicamentos
<b>ARN</b>	:	Ácido ribonucleico

## RESUMEN

**Introducción.** Uno de los principales tratamientos contra el cáncer, involucra el uso de agentes quimioterapéuticos, sin embargo, estos presentan el inconveniente de poseer problemas con el perfil de seguridad y la eficacia, asociándose con una alta incidencia de efectos adversos a corto y largo plazo. Estas reacciones pueden dañar diferentes órganos y sistemas, lo cual influye en la calidad de vida del sobreviviente de cáncer. El propósito de esta tesis es determinar la prevalencia de las reacciones adversas y la presencia de las mismas de acuerdo al tiempo de vigilancia de los pacientes través de un estudio de farmacovigilancia activa.

**Objetivo.** Determinar las reacciones adversas a mediano plazo (retardadas: semanas a meses) y largo plazo (tardías: meses a años) presentadas en pacientes sobrevivientes de cáncer pediátrico.

**Método.** Estudio transversal descriptivo a través de la implementación de farmacovigilancia activa realizado entre los meses septiembre 2018 y abril 2019, en el área de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Se incluyeron pacientes con antecedente de cáncer pediátrico pertenecientes a la cohorte de sobrevivientes de cáncer del HIMFG, que hayan finalizado el tratamiento. Se determinó la prevalencia de RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos) en relación a los esquemas recibidos - órganos y sistemas (incidencia de reacciones nefrológicas, hepáticas, neurológicas y cardíacas). El análisis de causalidad de las RAM se realizó de acuerdo al algoritmo de Naranjo y la severidad de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 y los CTCAE.

**Resultados.** Se incluyeron 76 pacientes sobrevivientes de cáncer infantil, tratados en el HIMF. En cuanto a la distribución de las RAM, se observa que involucran diferentes órganos y sistemas, de esta forma tenemos reacciones neuronales (25.0%), endócrinas (54.2%), nefrológicas (8.3%), hepáticas (4.2%), cardíacas (4.2%) y otológicas (4.2%). Se identificó un total de 24 RAM, de las cuales, 15 aparecieron durante el tratamiento. Las RAM se clasificaron en: crónicas (durante el tratamiento), a mediano y largo plazo.

Para la evaluación por causalidad, se aplicó el algoritmo de Naranjo. Para las reacciones crónicas, se obtuvo un 60% causalidad posible, 33.3% probable y 6.7% probada. En cuanto a las reacciones a mediano plazo (n=3), dos de ellas fueron clasificadas como posibles y la

reacción restante como probada. Finalmente, las reacciones a largo plazo (n=6), todas resultaron posibles.

La clasificación por severidad se evaluó de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 y a los CTCAE. Para la clasificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016, de las reacciones crónicas, el 93.3% resultaron moderadas, y el 6.7% leve. De las reacciones a mediano plazo, dos de ellas fueron moderadas y una leve, y para las reacciones a largo plazo, cinco de ellas fueron leves, y la reacción restante fue moderada. Mientras que de acuerdo a la clasificación CTCAE, para las reacciones crónicas, el 40% fue de tipo moderado, 33.3% severo, el 6.7% mortal o incapacitante y 6.7% leve. Dos de las reacciones (13.3%) no fueron clasificadas (NA) ya que no estaban incluidas en los CTCAE. En cuanto las reacciones a mediano plazo, dos fueron tipo moderado y una mortal o incapacitante. Y para las reacciones a largo plazo, se obtuvo el 66.7% de reacciones moderadas; 16.7% severa; y 16.7% leve.

El 66.7% de las reacciones adversas, ocurrieron en pacientes tratados con el protocolo HIM2003/Protocolo XIII.

**Conclusiones.** El presente trabajo constituye una aproximación acerca de la prevalencia de RAM crónicas, a mediano y largo plazo en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer. Las complicaciones debido al tratamiento de quimioterapia, pueden presentarse en diversos órganos y sistemas, siendo las más frecuentes las reacciones endócrinas (54.2%) y neuronales (25.0%). En cuanto al análisis de causalidad, este se dificulta debido al tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, por lo que en su mayoría, las reacciones se clasificaron como posibles, y sólo el 6.7% de las reacciones crónicas y el 6.7% de las reacciones a mediano plazo, fueron clasificadas como probadas. En cuanto a la severidad, se identificaron algunas diferencias de acuerdo a la clasificación de la NOM-220-SSA1-2016 y los CTCAE, donde de acuerdo a los CTCAE, la mayoría de las reacciones (crónicas, a mediano y largo plazo) fueron moderadas, mientras que de acuerdo a la NOM, las reacciones a largo plazo fueron leves.

La mayoría de las reacciones resultaron de tipo endócrinas y más del 60% permanece activa, por lo que estos niños deben recibir seguimiento mediante la aplicación de Farmacovigilancia, incluso cuando se conviertan en adultos.

## **1. Marco teórico**

### **1.1. Epidemiología del cáncer infantil**

El cáncer es un proceso caracterizado por el crecimiento y diseminación incontrolado de células anormales que puede invadir prácticamente cualquier lugar del cuerpo además de tener la capacidad de propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina «metástasis» (1). El término “cáncer infantil” es usado comúnmente para designar el cáncer que se presenta en niños antes de los 18 años de edad (2).

En México, el cáncer infantil tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón de habitantes al año en niños menores de 15 años de edad, esto representa el 5% de todos los padecimientos malignos de la población en general (3). De todos los tipos de cáncer, las leucemias son las más comunes con 50.6% de prevalencia, seguidos por los linfomas con 10%, tumores del sistema nervioso central 8.9%, retinoblastoma 3.7% osteosarcoma 4.9%, y tumor de Wilms 3.5%, y otros tipos de cáncer en 19.4% (4). El cáncer en edad pediátrica es de alrededor del 1% de los casos nuevos de cáncer en una población, sin embargo, algo que es importante resaltar es que los mejores resultados del tratamiento se observan en este grupo etario (5).

#### **1.1.1. Sobreviviente de cáncer**

Durante las últimas tres décadas se han propuesto definiciones para “sobreviviente/superviviente de cáncer”, las cuales describen con frecuencia los siguientes aspectos:

- 1) quién se considera un superviviente de cáncer y quién experimenta la supervivencia del cáncer,
- 2) lo que significa ser superviviente y la experiencia de sobrevivir, y
- 3) cuándo se considera que alguien es un superviviente y cuándo comienza a ser un superviviente (6).

En el 2008 la OMS define “superviviente de cáncer” como aquellos pacientes que han tenido cáncer, y después del tratamiento, están curados de la enfermedad. Cura se define como el logro de la esperanza de vida normal y tiene tres componentes importantes (7):

- Recuperación de toda evidencia de enfermedad (remisión completa);
- Logro de una etapa de riesgo mínimo o nulo de recurrencia o recaída;
- Restauración de la salud funcional (física, del desarrollo y psicosocial).

Esta definición de la OMS es la que resulta más adecuada. Debido a que sus criterios contemplan la evidencia existente de efectos adversos que pueden ocurrir tiempo después del diagnóstico y tratamiento del cáncer de un individuo (6) La supervivencia del cáncer ha aumentado en las últimas tres décadas hasta alcanzar cifras del 80%, a 5 años. Esto como resultado de los avances en detección temprana, estrategias terapéuticas y uso generalizado de la terapia de modalidad combinada (cirugía, quimioterapia y radioterapia) (8 y 9).

### **1.1.2. Mortalidad en sobrevivientes de cáncer**

El tipo y la intensidad de la terapia, así como la edad del paciente al diagnóstico, determinan la supervivencia general y la frecuencia de los efectos tardíos de la terapia del cáncer (10). Las dos causas más frecuentes de mortalidad prematura en cáncer libre de enfermedad en los sobrevivientes son: enfermedad cardíaca y segundos neoplasmas malignos. Un estudio canadiense de seguimiento a largo plazo luego del diagnóstico de Linfoma Hodgkin (LH) en adultos demostró que en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente había un riesgo mayor al 20% de posibilidad de hospitalización por cardiopatía en pacientes tratados con radioterapia mediastinal asociado a adriamicina (ADR) que en los tratados con este último medicamento solo (11).

De igual forma, estudios recientes del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), informa asociaciones relacionadas con el tratamiento para la mortalidad por cáncer (radiación, epipodofilotoxinas, agentes alquilantes), mortalidad cardíaca (irradiación del tórax) y otras muertes (radiación, antraciclinas). Los datos reportados por el CCSS son de gran impacto ya que es un estudio de cohorte retrospectivo iniciado en 1994, diseñado para estudiar los efectos tardíos entre los sobrevivientes a largo plazo de cáncer infantil (12).

## **1.2. Tratamiento contra el cáncer**

El tipo de tratamiento que una persona recibe dependerá del tipo de cáncer y de lo avanzado que esté. Algunos pacientes sólo necesitan un tipo de tratamiento para recobrar la salud, pero otros pueden combinar más de uno. Los principales tipos de tratamiento del cáncer son los siguientes (13):

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia

Cuando el tumor está localizado y de poco tamaño, es probable que la cirugía, y a veces la radioterapia, alcancen muy buenos resultados por sí solas. Por otra parte, la quimioterapia, puede ser eficaz para algunos tipos de cáncer, como por ejemplo las enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas) (14).

### **1.2.1. Cirugía**

La cirugía constituye la modalidad terapéutica más utilizada, ya sea en forma aislada o en combinación con otros métodos, además desempeña un papel insustituible en el tratamiento del tumor primario y, en algunas localizaciones metastásicas, así como en la reducción de masa tumoral (15).

### **1.2.2. Radioterapia**

El tratamiento con radioterapia consiste en la aplicación local controlada de radiaciones ionizantes, para lo que se utilizan diversos métodos y tecnologías. La aplicación más conocida de las radiaciones ionizantes son las de los aparatos de rayos X, mediante el uso de fuentes (cobaltoterapia) o aceleradores de partículas (16).

### **1.2.3. Quimioterapia**

La quimioterapia consiste en la administración de medicamentos antineoplásicos (quimioterapéuticos), para tratar el cáncer. Los quimioterapéuticos tienen por objetivo matar las células cancerosas, mientras se usa una dosis que cause el menor daño al cuerpo. Sin

embargo, los agentes quimioterapéuticos poseen una serie de problemas con el perfil de seguridad y la eficacia, asociándose con una alta incidencia de efectos adversos a corto y largo plazo (17). La quimioterapia es un tratamiento muy agresivo cuyo objetivo es la destrucción de las células cancerosas mediante la inhibición de la síntesis o función del DNA, un proceso que ocurre a través del ciclo celular. Sin embargo, es inevitable que también afecte a las células sanas del paciente (13).

Las células más afectadas por la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, de la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema reproductor. Los ejemplos más notables incluyen supresión de la médula ósea, alopecia, náuseas y vómitos (13 y 18).

El ciclo celular es la secuencia de eventos mediante los cuales, la célula crece, duplica su material genético y se divide para dar lugar a dos células hijas. El ciclo celular se divide en cuatro fases: las fases G1, S, G2 y M. Un agente de quimioterapia puede funcionar en una sola fase del ciclo (ciclo celular específico) o puede estar activo en todas las fases (ciclo celular no específico) (19) (Esquema 1):

- Fase G1 es la fase más activa en la síntesis de proteínas. La célula se prepara para copiar su DNA por lo que, en esta fase, se da lugar al crecimiento celular y acumulación de metabolitos de síntesis de DNA.
- Fase S es la fase sintética del ciclo celular. Ocurre la síntesis o replicación del DNA.
- Fase G2 se sintetizan una serie de proteínas esenciales para la división celular, además representa un punto de control ya que, durante esta fase, se evita que las células ingresen a mitosis si éstas tienen daños en el DNA.
- Fase M conocida como mitosis, es donde ocurre la división celular.



Esquema 1 (modificado). Fases del ciclo celular en las que actúan los agentes quimioterapéuticos (19).

Los quimioterapéuticos son generalmente agrupados como: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, alcaloides vegetales (inhibidores mitóticos), hormonas, agentes diversos o misceláneos y agentes de investigación (20).

### 1.2.3.1. Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes son una familia de fármacos usados contra el cáncer que interfieren con el DNA de las células e inhiben el crecimiento de las células cancerosas. Se denominan así debido a su capacidad para agregar grupos alquilo a grupos cargados negativamente en moléculas biológicas como el DNA y las proteínas. Los agentes alquilantes son considerados dentro del primer grupo de sustancias químicas útiles en la quimioterapia contra el cáncer debido a sus actividades clínicas probadas (21).

Los agentes alquilantes funcionan por tres mecanismos diferentes (22 y 23).

- 1) Unión de grupos: se unen grupos alquilo a bases de guanina o citosina del DNA, sustituyendo los radicales alquilo por átomos de hidrógeno. Esto puede causar la fragmentación del DNA evitando la síntesis del mismo y la transcripción del RNA del DNA afectado,
- 2) Daño del DNA: se da a través de la formación de enlaces cruzados (enlaces entre átomos dentro del DNA) que evita la función normal del DNA (replicación del DNA y la consiguiente transcripción y traducción del RNA), e
- 3) Inducción: ocurre un emparejamiento incorrecto de los nucleótidos lo cual conduce a mutaciones.

Dentro de este grupo se encuentran: ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, dacarbazina, temozolomida y procarbazona, así como los platinos (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) (23 y 24). Los platinos son derivados de metales naturales, y aunque estructuralmente no contienen un grupo alquilo, son considerados como “agentes similares” a los agentes alquilantes debido a que se unen covalentemente a proteínas, RNA y, especialmente, DNA, para formar aductos de cadenas intra e inter-DNA, dando como resultado un deterioro de la síntesis, transcripción y función del mismo (25).

### **1.2.3.2. Antimetabolitos**

Los antimetabolitos son similares en estructura a los compuestos naturales que se requieren para la viabilidad y división de una célula, interfiriendo con la síntesis del DNA y el RNA (20). Esta similitud estructural les permite actuar principalmente en la fase S del ciclo celular, como sustratos para enzimas celulares importantes, incorporándose en el DNA helicoidal e inhibiéndola síntesis del mismo (26 y 27). La mayoría de los antimetabolitos son inactivos en su forma natural y para su conversión a un compuesto activo, requieren una serie de procesos enzimáticos. Se clasifican de la siguiente forma (20):

**Tabla 1.1. Clasificación de los antimetabolitos.**

GRUPO	AGENTE
Antagonistas del ácido fólico	Metotrexato (MTX) Pemetrexed
Análogos de pirimidina	5-Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Citarabina
Análogos de purina	6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Cladribina Pentostantina

En general, estos agentes resultan más efectivos contra tumores que tienen una alta tasa de síntesis de DNA, tal es el caso de algunos tejidos del tracto gastrointestinal y la médula ósea. Además, su eficacia es mayor durante un período prolongado, por lo que generalmente se administran de forma continua o al menos durante varios días (24 y 27).

#### **1.2.3.2.1. Antagonistas del ácido fólico**

Los antagonistas del ácido fólico tienen una actividad antitumoral debido a su capacidad de inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) (28). Dentro de este grupo, se encuentra el metotrexato (N- [4 [[2,4-diamino-6-pteridinil) metil] metil-amino] benzoil] -L-ácido glutámico) el cual está indicado para el tratamiento de pacientes con osteosarcoma, leucemia linfocítica aguda y linfoma no Hodgkin (29).

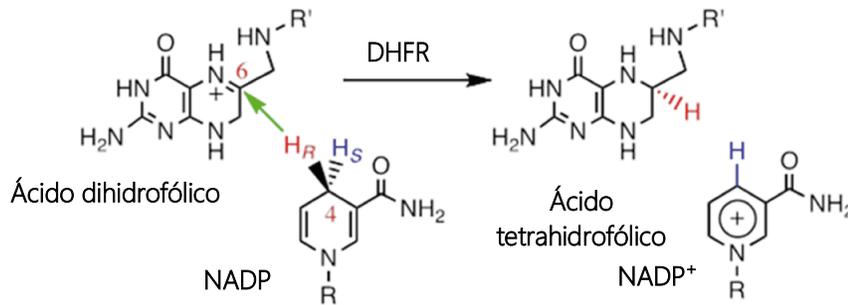


Imagen 1. Mecanismo de acción de la DHFR (30).

Estructuralmente, el metotrexato es muy parecido al ácido dihidrofólico, por lo que se une fuertemente a la DHFR y la inhibe (30) (Imagen 1). Esta unión reduce la cantidad de DHFR disponible para la célula, provocando que la síntesis de DNA se vuelva ineficiente ya que en la creación *de novo* de purinas y pirimidinas, se llevan a cabo reacciones de transferencia de un solo carbono que requieren coenzimas específicas sintetizadas en la célula a partir del ácido tetrahidrofólico (28 y 29). Cuando se administra en altas dosis, el metotrexato puede difundir en las células, provocando una toxicidad significativa. Las principales reacciones adversas por metotrexato se presentan en riñón, hígado, médula ósea, mucosa gastrointestinal y en el folículo piloso (31).

#### 1.2.3.2.2. Análogos de purina y de pirimidina

Las purinas y las pirimidinas son bases nitrogenadas que contienen la información genética. Las purinas (adenina y guanina) son sustancias químicas utilizadas para la síntesis de los nucleótidos del DNA y del RNA. La otra clase de bases, pirimidinas, están representadas en el DNA por timina y citosina y, en el RNA por citosina y uracilo (32). El mecanismo de acción básico de los antimetabolitos de purina y pirimidina es similar. Estos compuestos difunden en las células, generalmente por medio de un transportador de membrana y se convierten en análogos de los nucleótidos celulares mediante enzimas de la vía metabólica de la purina o la pirimidina. Posteriormente, estos metabolitos inhiben una o más enzimas que son puntos críticos para la síntesis de DNA, causando daño e induciendo apoptosis (33). Estos análogos inhiben la síntesis de DNA de dos formas diferentes (32):

- 1) Pueden inhibir la producción de purinas que contienen adenina y guanina. Al no haber cantidades suficientes de purinas, la síntesis de DNA se detiene y la célula no puede dividirse.
- 2) Pueden incorporarse en la molécula de DNA durante la síntesis de éste, interfiriendo con una mayor división celular.

### **1.2.3.3. Antibióticos**

Un grupo importante dentro de los antibióticos son las antraciclinas (adriamicina o también llamada doxorubicina, daunorrubicina y epirubicina), éstas tienen actividad antimitótica y citotóxica. También interfieren con la replicación y la transcripción del DNA al inhibir la actividad de la helicasa (34). Las antraciclinas tienen la función de inhibir el DNA, RNA y la síntesis de proteínas. Existe un mecanismo propuesto acerca de cómo se lleva a cabo la inhibición (34):

- 1) El antibiótico forma complejos con el DNA por intercalación entre pares de bases,
- 2) Inhibe la actividad de la topoisomerasa II estabilizando el complejo DNA-topoisomerasa II,
- 3) Finalmente, de esta forma evitan la porción de religación en la reacción que cataliza la topoisomerasa II.

Existen otros mecanismos propuestos, los cuales incluyen (35 y 36):

- 1) La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que conducen al daño del DNA y a la peroxidación de lípidos,
- 2) La unión y alquilación del DNA,
- 3) Interferencia con la separación de las cadenas de DNA y con la actividad de la helicasa,
- 4) Efectos directos sobre la membrana celular,
- 5) Inducción de la apoptosis en respuesta a la inhibición de la topoisomerasa II

Otros antibióticos antitumorales que no pertenecen al grupo de las antraciclinas son: actinomicina-D (inhibición de la topoisomerasa II), bleomicina (formación de radicales libres),

mitomicina-C (alquilación del DNA) y mitoxantrona (inhibición de la topoisomerasa II) (20), los cuales actúan por alguno de los mecanismos antes mencionados.

#### **1.2.3.4. Alkaloides vegetales (inhibidores mitóticos)**

Los inhibidores mitóticos son compuestos derivados de productos naturales, como las plantas. Algunos de los alcaloides principales utilizados durante el tratamiento quimioterapéutico son: vincristina, vinblastina, etopósido y tenipósido (20). La actividad antitumoral de estos alcaloides se debe principalmente a la inhibición de la mitosis en metafase de las células afectadas, causando la muerte celular. El mecanismo consiste en unirse a los monómeros de tubulina y evitar que se formen los microtúbulos (fibras del huso). Funcionan al evitar que las células se dividan, sin embargo, pueden dañar las células en todas las fases al impedir que las enzimas produzcan las proteínas necesarias para la reproducción celular (37).

#### **1.2.3.5. Hormonas**

En el caso del tratamiento contra Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños, la terapéutica inicial es la ventana esteroidea, esta es una prueba estandarizada empleada para evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico. Además, tiene la función de reducir las complicaciones metabólicas que se presentan al inicio de la quimioterapia, tales como la carga leucémica mediante la inducción de apoptosis de los blastos (38 y 39). Usualmente, se utiliza prednisona con una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>/día por 7 días (38).

#### **1.2.3.6. Agentes diversos o misceláneos**

Ciertos tipos de quimioterapéuticos son denominados diversos o misceláneos, lo que significa que son únicos ya que sus mecanismos de acción difieren de las clases principales de quimioterapéuticos, mencionados anteriormente (20 y 37). Algunos ejemplos de agentes misceláneos incluyen: L-asparaginasa, procarbazona, mitoxantrona y dactinomicina (37).

#### **1.2.3.7. Agentes de investigación**

Son aquellos agentes que actualmente se encuentran en ensayos clínicos y, por lo tanto, no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). Dichos agentes incluyen no sólo

medicamentos nuevos, sino también medicamentos aprobados que se administran de manera diferente a la que se utilizó en un principio (20).

Muchos de los medicamentos de investigación son biotecnológicos, los cuales son definidos en el artículo 222 bis de la Ley General de Salud como toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas, cuyo eficacia y seguridad resulta de especial interés para estudios de seguimiento (40).

### **1.3. Esquemas de tratamiento en el HIMFG**

Existen diversos esquemas para el tratamiento de los múltiples cánceres que existen. A continuación, se detallan los esquemas utilizados en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades hematológicas de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

#### **1.3.1. CISCA II**

El esquema de quimioterapia CISCA II es utilizado en el HIMFG como opción de primera línea en pacientes pediátricos con tumores germinales malignos. Este esquema consiste en la administración de un conjunto de fármacos: ciclofosfamida con una dosis  $500 \text{ mg/m}^2$ , adriamicina  $37.5 \text{ mg/m}^2$  y cisplatino  $90 \text{ mg/m}^2$ . Se repite cada tres semanas hasta negativizar marcadores tumorales, dando dos ciclos más de consolidación después de alcanzado el objetivo (39).

#### **1.3.2. ABVD**

Para el caso del linfoma tipo Hodgkin, el tratamiento depende del estadio clínico de diagnóstico, uno de los esquemas utilizados es ABVD. Consiste en la administración de Adriamicina  $25 \text{ mg/m}^2$ , Bleomicina  $10 \text{ UI/m}^2$ , Vinblastina  $6 \text{ mg/m}^2$  y Dacarbazina  $375 \text{ mg/m}^2$ . Se requiere un total de 3 a 4 ciclos para completar el tratamiento (39).

### 1.3.3. VAdriaC

Es un esquema utilizado principalmente en el tratamiento de rhabdomiosarcoma, que incluye: Vincristina con una dosis semanal de 1.5 mg/m<sup>2</sup>, Adriamicina de 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>. Después de 3 semanas, se administra ifosfamida con una dosis de 1800 mg/m<sup>2</sup> y 100 mg/m<sup>2</sup> de etopósido (VP-16) (41).

### 1.3.4. HIM-2003

El protocolo HIM-2003 es utilizado para el tratamiento contra LLA. Éste toma en cuenta indicadores clínicos y paraclínicos para clasificar los casos en grupos de riesgo, y de esta forma se tienen los siguientes esquemas (39):

**Tabla 1.2. Esquemas de tratamiento para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) por grupos de riesgo.**

Quimioterapéutico	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis acumuladas (mg/m <sup>2</sup> )
<b>LLA Bajo Riesgo</b>		
Vincristina (VCR)	2	70
Daunorrubicina (DNR)	30	120
Dexametasona	6	1,092
L-Asparaginasa (L-Asp)	10,000 UI/m <sup>2</sup>	180,000
Metotrexato (MTX)	50	3,900
6-mercaptopurina (6-MP)	70	5,460
Altas Dosis de Metotrexato (ADMTX)	2 g/m <sup>2</sup>	22 g/m <sup>2</sup>
Citarabina (Ara-C)	300	1,800
Etopósido (VP-16)	300	1,800
<b>LLA Riesgo Habitual</b>		
Vincristina (VCR)	2	70
Daunorrubicina (DNR)	30	120
Dexametasona	6	1,092
L-Asparaginasa (L-Asp)	10,000 UI/m <sup>2</sup>	180,000

Metotrexato (MTX)	50	3,900
6-mercaptopurina (6-MP)	70	5,460
Altas Dosis de Metotrexato (ADMTX)	2 g/m <sup>2</sup>	22 g/m <sup>2</sup>
Citarabina (Ara-C)	300	1,800
Etopósido (VP-16)	300	1,800
<b>LLA Alto Riesgo</b>		
Vincristina (VCR)	2	80
Daunorrubicina (DNR)	30	390
Dexametasona	6	1,470
L-Asparaginasa (L-Asp)	10,000 UI/m <sup>2</sup>	360,000
Metotrexato (MTX)	50	3,100
6-mercaptopurina (6-MP)	70	3,640
Ciclofosfamida (CFM)	300	2,700
Etopósido (VP-16)	300	1,800
Citarabina (Ara-C)	300	4,800
	600	5,400
Altas Dosis de Metotrexato (ADMTX)	2 g/m <sup>2</sup>	20 g/m <sup>2</sup>
ADMTX consolidación	5 g/m <sup>2</sup>	15 g/m <sup>2</sup>

#### 1.4. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia se encarga de las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos o vacunas (42). Para el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia existen diversos métodos (Esquema 2) para la obtención de la información, acerca de problemas relacionados con los medicamentos, identificados por la Especificación de seguridad (43).



Esquema 2: Métodos empleados por la farmacovigilancia (ICHE2E).

#### 1.4.1. Vigilancia pasiva

- **Reportes espontáneos:** Es realizado por profesionales de la salud o consumidores de una compañía, autoridad reguladora u otra organización, donde se describe una o más reacciones adversas a medicamentos en un paciente.
- **Series de casos:** Son útiles para generar hipótesis ya que pueden proporcionar evidencia de una asociación entre un fármaco y un evento adverso (43).

#### 1.4.2. Informes estimulados

El informe de eventos adversos en la fase temprana posterior a la comercialización de los medicamentos puede llevar a las compañías a notificar a los profesionales de la salud sobre nuevas terapias, además de proporcionar información de seguridad a la población general acerca de su uso (43).

### 1.4.3. Vigilancia activa

Es conformada por un esquema de monitorización intensivo continuo y pre-organizado, mediante el cual trata de determinar completamente el número de eventos adversos. Un ejemplo de vigilancia activa es el seguimiento de pacientes tratados con un medicamento en específico a través de un programa de gestión de riesgos. En general, con la aplicación de farmacovigilancia activa es más factible obtener datos completos sobre los informes de eventos adversos individuales, que a través de un sistema de informes pasivos (43):

- **Sitios centinela:** revisión de los registros médicos o entrevistando a pacientes y / o médicos en una muestra de sitios centinela para garantizar datos completos y precisos sobre los eventos adversos informados en estos sitios. Este tipo de metodología es más eficiente para aquellos medicamentos que se utilizan principalmente en entornos institucionales como hospitales, residencias de ancianos, centros de hemodiálisis, etc.
- **Monitorización de eventos farmacológicos:** los pacientes pueden ser identificados a partir de datos de prescripción electrónica o reclamos de seguro de salud automatizados. Puede ser enviado un cuestionario de seguimiento a cada médico prescriptor o paciente en intervalos especificados previamente para obtener información sobre los resultados. En el cuestionario, pueden incluirse datos demográficos, la indicación de tratamiento, la duración del tratamiento (incluidas las fechas de inicio), la dosis, los eventos clínicos y las razones para la interrupción.
- **Registro:** es una lista de pacientes que presentan las mismas características que puede ser una enfermedad (registro de enfermedades) o una exposición específica (registro de medicamentos). Ambos tipos de registros, permiten recopilar una batería de información mediante cuestionarios estandarizados de manera prospectiva.

### 1.4.4. Estudios observacionales comparativos

Los métodos epidemiológicos tradicionales son clave durante la evaluación de eventos adversos. Existen diseños de estudios observacionales que son útiles para validar señales de informes espontáneos o series de casos. Los principales tipos de estos diseños son los estudios

transversales, los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes (tanto retrospectivos como prospectivos) (43).

#### **1.4.5. Investigaciones clínicas dirigidas**

Cuando se identifican riesgos significativos a partir de ensayos clínicos previos a la aprobación del medicamento, se pueden requerir estudios clínicos adicionales para evaluar el mecanismo de acción para la reacción adversa, tales como estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos para determinar si la dosis puede poner a los pacientes en un mayor riesgo de eventos adversos (43).

#### **1.4.6. Estudios descriptivos**

Los estudios descriptivos son un componente importante de la farmacovigilancia, aunque no para la detección o verificación de eventos adversos asociados con la exposición a medicamentos. Se utilizan principalmente para obtener la tasa de fondo de los eventos de resultado y/o establecer la prevalencia del uso de drogas en poblaciones específicas (43).

### **1.5. Reacciones adversas por tratamientos oncológicos**

Una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) de acuerdo con la OMS es definida como “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos” (44). Por otro lado, la CTCAEV3 utiliza una definición similar pero para el término “Evento Adverso” (EA) como cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que pueden o no pueden ser relacionados con el tratamiento o procedimiento (45).

En la actualidad las RAM constituyen un problema clínico frecuente en el ámbito hospitalario, debido a que son una causa de morbilidad y mortalidad que incrementa los costos de la atención a la salud (46). De acuerdo a diversos estudios, la incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) por cualquier producto farmacéutico, varía entre 1 y 30 %, esto debido a las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar estas reacciones, la prescripción de medicamentos y la inclusión o exclusión de las reacciones leves (47). Desde el

punto de vista económico, el costo de las RAM es un problema que requiere atención, reportándose un aumento promedio de estancia hospitalaria de dos días por cada RAM, con un aumento de gastos hospitalarios mayor a 2 000 dólares, para una media de aproximadamente 8 000 dólares por cama por año (48). En la terapia contra el cáncer, el 40% de los pacientes tratados sufren efectos indeseables graves que ponen en riesgo la vida o generan incapacidad permanente; éstas suelen ser más frecuentes y más graves en los niños (49).

Pueden verse afectados algunos sistemas u órganos tales como el riñón, debido a medicamentos como los derivados del platino, metotrexato y ciclofosfamida; el hígado por metotrexato, mercaptopurina y nitrosureas; las antraciclinas afectan el miocardio; el pulmón se encuentra lesionado por bleomicina y metotrexato; el Sistema Nervioso Central (SNC) por vincristina, citarabina, metotrexato; y el oído por cisplatino (50 y 51). Estas complicaciones pueden estar presentes en más del 95% de los pacientes y algunas pueden aparecer de manera inmediata o tardía (51 y 52).

**Tabla 1.3. Clasificación de la toxicidad de acuerdo al tiempo transcurrido de la quimioterapia.**

Inmediata (Horas-días)	Precoz (Días-semanas)	Retardada (Semanas-meses)	Tardía (Meses-años)
Vómitos	Alopecia	Ototoxicidad	Hipogonadismo/esterilidad
Fiebre	Aplasia medular: leucopenia, anemia, trombocitopenia	Fibrosis del conducto lagrimal	Leucemias agudas
Hiper/Hipotensión	Mucositis	Aspermia	Linfomas
Flebitis	Diarrea	Pigmentación cutánea	Encefalopatía
Insuficiencia renal aguda	Hiperglucemia	Fibrosis pulmonar	Cataratas
Reacciones alérgicas	Psicosis	Neuropatía periférica	Carcinogénesis
Rash cutáneo	Retención hídrica	Anemia	Menopausia precoz

Cistitis hemorrágica	Íleo paralítico	Ataxia cerebelosa	Fibrosis hepática/cirrosis
Necrosis tisular local	Síndrome pseudogripal	Daño hepatocelular	Osteoporosis
		Fenómeno de Raynaud	Cardiotoxicidad
		Síndrome hemolítico urémico	

Dentro de las patologías que se pueden presentar en el paciente sobreviviente de cáncer destacan las cardiovasculares, endócrinas, secuelas neurológicas, y segundas neoplasias (19 y 53). De forma general, sin importar el tipo de cáncer, los sobrevivientes sufren alteraciones endócrinas (31.6%), cardiovasculares (11.4%), neuronales (8.3%), auditivas (7.8%) y renales (6.2%) (54). En el caso de los sobrevivientes con diagnóstico de cáncer hematológico, las principales alteraciones que pueden presentarse son talla baja (33.3%), sobrepeso (50%), disminución en la densidad mineral ósea (53%), hipertiroidismo (5%) y pubertad retrasada (7%) (54).

A continuación, se muestran algunos de los efectos tardíos en el sobreviviente de cáncer, así como los principales agentes responsables de los mismos (50) (Tabla 1.4):

**Tabla 1.4. Ejemplos de posibles efectos tardíos de la quimioterapia en sobrevivientes de cáncer**

Órganos/Tejidos	Efectos tardíos	Agentes responsables
Todos los tejidos	Segundas neoplasias	Esteroides, agentes alquilantes, antraciclinas, antibióticos
Hueso y tejidos suaves	Destrucción y muerte ósea, riesgo de fractura	Esteroides

Cardiovascular	Inflamación del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva	Antraciclinas, altas dosis de ciclofosfamida, cisplatino
Endócrino-pituitario	Diabetes	Esteroides
Endócrino-gonadal	Hombres: esterilidad, deficiencia de testosterona; Mujeres: esterilidad, menopausia prematura	Agentes alquilantes
Sistema nervioso	Problemas con el pensamiento, el aprendizaje, memoria; cambios estructurales en el cerebro; parálisis  Entumecimiento y hormigueo, pérdida de la audición  Entumecimiento y hormigueo	Metotrexato  Cisplatino  Alcaloides vegetales
Renal	Función renal deteriorada, insuficiencia renal de inicio tardío	Cisplatino, metotrexato

Los principales manejos terapéuticos incluyen protocolos de quimioterapia, radioterapia o procedimientos quirúrgicos. Una de las limitaciones de los quimioterapéuticos es que producen toxicidades agudas, ya que la mayoría de los fármacos utilizados no son específicos de una fase del ciclo celular (55). Sin embargo, también se pueden producir complicaciones que aparecen hasta años más tarde, estos pueden ser físicos o psicológicos y pueden persistir o desarrollarse 5 años después del diagnóstico de cáncer. Aproximadamente dos de cada tres

sobrevivientes experimentarán al menos un efecto tardío y aproximadamente uno de cada cuatro experimentará un efecto tardío que es grave o pone en peligro su vida (8).

### 1.5.1 Clasificación de las reacciones adversas

#### 1.5.1. Clasificación de acuerdo a la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

De acuerdo con el National Institute of Health (NCI), para llevar a cabo los informes de eventos adversos (EA), es importante utilizar una terminología descriptiva. Para lo cual, se puede consultar el diccionario Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), donde se proporciona una escala de severidad para cada EA, que conceptualmente entrarían dentro de la definición de RAM para la NOM-220-SSA1-2016. El CTCAE clasifica los EA en Grados del 1 al 5, dependiendo de la severidad de los mismos (45):

**Tabla 1.5. Clasificación CTCAE v3.0.**

Grado	Descripción clínica
1	EA leve
2	EA moderado
3	EA severo
4	EA mortal o incapacitante
5	Muerte relacionada con EA

#### 1.5.2. Clasificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia

La NOM-220-SSA1-2016 establece los lineamientos para la instalación y operación de la farmacovigilancia en el territorio nacional mexicano. Esta NOM incluye diversas clasificaciones para las RAM.

De acuerdo a la severidad del caso, las SRAM, RAM, EA o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en (42):

**Leves**

Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.

**Moderadas**

Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

**Severas**

Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

De igual forma, incluye una clasificación de acuerdo a la valoración de la causalidad provista por la OMS y el Centro de Monitoreo de la Uppsala, las categorías probabilísticas para la clasificación de reacciones adversas, son las siguientes (42):

**Cierta**

Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

**Probable**

Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

**Posible**

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

**Improbable**

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

**Condicional/No clasificada**

Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

**No evaluable/Inclasificable** Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

### 1.5.3. Clasificación de causalidad de acuerdo al Algoritmo de Naranjo

La evaluación de la causalidad se basa en los criterios de Bradford Hill, los cuales buscan identificar la asociación entre 2 variables: el medicamento y la reacción adversa (56, 57 y 58):

- 1) Fuerza de asociación: Se refiere a cuántas veces más probable es la ocurrencia del efecto en las personas expuestas al factor de riesgo en comparación a las personas no expuestas. A mayor fuerza de asociación, mayor fuerza de la relación causal.
- 2) Consistencia: La asociación causa-efecto ha sido demostrada previamente en distintas poblaciones y bajo diferentes circunstancias.
- 3) Especificidad: Una causa origina un efecto en particular.
- 4) Secuencia temporal: Una causa debe preceder a su efecto. Esta es una condición sin la cual no se puede postular una relación causal. Sin embargo, en ocasiones es saber con certeza si efectivamente la causa ha precedido al efecto.
- 5) Relación dosis-respuesta: La frecuencia de aparición del efecto aumenta con el nivel de exposición.
- 6) Plausibilidad biológica: El nivel del conocimiento debe explicar de forma lógica la relación causal. No obstante, el estado actual del conocimiento puede ser insuficiente para explicar nuestras observaciones.
- 7) Evidencia experimental: Posee alta validez, pero rara vez se encuentra disponible en seres humanos.
- 8) Reversibilidad: Si se retira el factor de riesgo, se espera que desaparezca o al menos disminuya el efecto a la salud.

Para su aplicación en farmacovigilancia se pueden aplicar diversos algoritmos, uno de los más usados es el algoritmo de Naranjo et al. (59) (Tabla 1.6). Este es una escala de probabilidad

que contempla la secuencia temporal entre el/los medicamentos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico debido a la re exposición al medicamento sospechoso y la posible existencia de causas alternativas. De igual forma, contempla la existencia de información adicional dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas (60).

El algoritmo de Naranjo consta de diez preguntas que pueden responderse con sí, no, no se sabe; a cada respuesta se le asigna un puntaje, que finalmente al sumarse, dan como resultado el grado de causalidad (59 y 60):

**Probada o definitiva**

Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirar el medicamento) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re exposición concluyente.

**Probable**

Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

**Posible**

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

**Dudosa o no relacionada**

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

**Tabla 1.6. Escala de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos**

Crterios	Sí	No	No se sabe	Puntaje
¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+2	-1	0	
¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	

¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos?	+1	0	0	
¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0	
¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0	
Puntaje total				

- Dudosa:  $\leq 0$
- Posible: 1 -4
- Probable: 5 - 8
- Definida (probada):  $\geq 9$

## 1.6. Reacciones adversas presentadas en el sobreviviente de cáncer

### 1.6.1. Cardiotoxicidad

El término “cardiotoxicidad” es usado de forma general para describir una toxicidad que afecta al corazón de forma ya sea directa o indirecta; de forma directa se puede observar un daño a la estructura del corazón e indirecta a través de los estados trombogénicos y alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo (61).

Aunque la cardiotoxicidad por quimioterapéuticos es una complicación reconocida, su frecuencia es variable y depende de aspectos como: tipo de fármaco, dosis inicial y acumulada, asociación con irradiación mediastinal y factores de riesgo del paciente a la cardiotoxicidad (edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa) (62). Para ello, el Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee, por sus siglas en inglés) definió esta afectación como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos:

- La cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FEVI) que sea global o más severa hacia el septum.

- Los síntomas de la falla cardiaca.
- Los signos asociados con la falla cardiaca, incluyendo la presencia de S3 (tercer sonido cardíaco), taquicardia o ambos.
- La disminución de al menos el 5% de la fracción de eyección (FE) con valores menores al 55% con signos o síntomas de la falla cardiaca, o una disminución de al menos el 10% en la FE con valores menores del 55% sin la presencia de signos o síntomas (61).

Existen diversos fármacos que se asocian a esta toxicidad, destacando entre ellos las antraciclinas. La cardiotoxicidad producida por antraciclinas es dosis-dependiente (aparece hasta en el 7.5% de los pacientes que han recibido una dosis acumulada de doxorrubicina de 550 mg/m<sup>2</sup>) (63). Las antraciclinas se han incorporado en más del 50% de los protocolos para tratar el cáncer pediátrico y, en conjunto con otros quimioterapéuticos, han contribuido a aumentar hasta en un 80% la sobrevida a cinco años de niños diagnosticados con cáncer. Sin embargo, la Cardiotoxicidad Inducida por Antraciclinas (CIA) es una reacción adversa grave que afecta la sobrevida a largo plazo de los niños y jóvenes sobrevivientes al cáncer (64).

### **1.6.2. Nefrotoxicidad**

Muchos de los quimioterapéuticos o sus metabolitos se eliminan de forma total o parcial vía renal y pueden producir lesiones en cualquiera de las estructuras que incluyen esta vía no sólo a nivel renal sino también en las vías urinarias. Entre los fármacos más nefrotóxicos se encuentra el cisplatino y el metotrexato a dosis altas (63).

Los efectos adversos más comunes del daño tubular por cisplatino incluyen: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, normoglicemia-glucosuria, proteinuria, acidosis metabólica que incluye síndrome de Fanconi y diabetes insípida nefrogénica. También puede producir daño a nivel glomerular y lesión renal aguda (IRA) como resultado de lesión/necrosis tubular aguda (51). Por otra parte, el metotrexato tiene tres mecanismos principales de toxicidad renal:

- 1) Reacción anafiláctica que en la mayoría de los casos puede provocar nefritis intersticial,
- 2) Toxicidad farmacológica directa contra los túbulos y,
- 3) Afectación mecánica en los túbulos renales debido a la precipitación de sus metabolitos (31).

El metotrexato es eliminado principalmente por vía renal y una pequeña parte se elimina por la bilis. Su principal metabolito es el 7-hidroxi-metotrexato (7-OH-MTX), el cual puede ser cuantificado a nivel sérico a las 24 y 42 horas de iniciado el medicamento. La primera cifra es de utilidad para estimar el nivel de medicamento alcanzado con la dosis empleada y el segundo valor estima la eliminación del fármaco (31 y 39). Hasta un 35% de los pacientes tratado con quimioterapéuticos, desarrollan una insuficiencia renal leve, aunque reversible en un alto porcentaje de casos (63).

### **1.6.3. Toxicidad en hueso**

La etiología del déficit de masa ósea en los pacientes sobrevivientes de cáncer pediátrico es considerada multifactorial, debido a que incluye tanto los efectos directos como indirectos del cáncer y de su tratamiento (65). Se ha observado que existe un riesgo de fracturas durante los 5 años posteriores al diagnóstico de leucemia dos veces mayor al de la población general, así como una prevalencia del 24% de densidad mineral ósea baja en pacientes en la tercera y cuarta década de la vida que padecieron LLA en la edad pediátrica, comparado con el 15% de riesgo en la población general (66).

Los efectos sobre la masa ósea más conocidos y publicados son en pacientes con LLA, ya que desde el momento del diagnóstico se encuentra masa ósea disminuida con disminución también en los marcadores de formación ósea (67). A la disminución de masa ósea y debilitamiento de los huesos, se le denomina "osteopenia". Esta afectación puede deberse a una anomalía en el eje HPA (hipotálamo-pituitaria-adrenal) llevando a una deficiencia de GH (hormona del crecimiento), hipotiroidismo, hipogonadismo o hiperprolactinemia, en asociación con los efectos directos del tratamiento con glucocorticoides o metotrexato. La osteopenia puede presentarse con fracturas o ser asintomática (68). Además, se ha observado que el metotrexato a altas dosis lesiona la placa de crecimiento ocasionando una disminución en el crecimiento longitudinal de los huesos largos (66).

#### **1.6.4. Neurotoxicidad**

Una de las principales afectaciones es la neuropatía periférica, la cual aparece por alteraciones en las fibras de conducción nerviosa, lo que lleva a la pérdida de sensibilidad (posicional, vibratoria, dolorosa y/o térmica) generalmente en las extremidades. Los síntomas aparecen tras algunas semanas del tratamiento, suelen ser dosis dependientes y presentan una mejoría lenta y progresiva tras el cese de la quimioterapia (generalmente persiste cierto nivel de daño irreversible) (63). Los estudios de neuroconducción y la electromiografía permiten evaluar la conducción y la respuesta motora espontánea y durante estímulos iatrogénicos (69).

#### **1.6.5. Efectos endócrinos**

El sistema endócrino es susceptible de sufrir secuelas a largo plazo después de haberse resuelto el cáncer. Las endocrinopatías representan una alta incidencia en el paciente sobreviviente de cáncer, en algunos estudios se reporta al menos una endocrinopatía en el 57.6% de sobrevivientes y múltiples desordenes endocrinológicos en el 22.7% (70). Los agentes alquilantes y los metales pesados son quimioterapéuticos que causan disfunción gonadal femenina y masculina relacionada con la dosis. La disfunción gonadal en mujeres por el uso de alquilantes puede resultar en pubertad retrasada o detenida, menopausia prematura o infertilidad (66). Mientras que en los hombres se pueden producir alteraciones genéticas de los espermatozoides, sin embargo, recuperan su fertilidad y no se ha demostrado mayor tasa de malformaciones congénitas en los hijos de estos pacientes (63).

Otro de los desórdenes de mayor prevalencia en los sobrevivientes de cáncer, es la obesidad, así como niveles más bajos de colesterol, de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles mayores de glucosa, sin embargo, es asociado principalmente con el antecedente de radiación craneal. En el caso de pacientes tratados con metales pesados (carboplatino/cisplatino) durante la quimioterapia, el riesgo a padecer algún desorden endocrinológico aumenta si cuenta con antecedentes familiares de dislipidemias, sobrepeso u obesidad o con deficiencia de GH (66).

## **1.7. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en pacientes pediátricos**

Las reacciones adversas pueden presentarse tiempo después de la exposición a los medicamentos, tal es el caso de los sobrevivientes de cáncer en donde es posible encontrar reacciones hasta 20 años después del tratamiento (71). Durante las fases I, II y III de la investigación clínica (estudios precomercialización), las reacciones que se detectan son las de alta frecuencia y que aparecen de manera aguda, destacando que la mayoría de los estudios se hace en población adulta, por ello el seguimiento en población pediátrica para observar reacciones tardías y actualizar el perfil de seguridad de los medicamentos es fundamental (72).

Existen las Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSARs, por sus siglas en inglés), que son reacciones adversas cuya naturaleza o gravedad no corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el Manual del Investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o de la Ficha Técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado) y que ameritan una notificación inmediata para determinar si el riesgo no está superando al beneficio (73).

Para el caso de pacientes pediátricos, el problema es mayor ya que las RAM también pueden ser atribuibles a que muchos de los medicamentos usados en niños, han sido comercializados con limitada o nula experiencia con respecto a la eficacia y seguridad en esta población (74). Con respecto a esto, aproximadamente el 50% de los medicamentos indicados en población pediátrica, se consideran “*off-label*” y aproximadamente un 70% de esta población, recibe medicamentos durante en estas condiciones, aumentando el riesgo de presentar eventos adversos y/o ineficacia en el tratamiento (75).

### **1.7.1. RAM: seguimiento e importancia**

De acuerdo a estudios epidemiológicos relacionados con las RAM, cada año 2.2 millones de pacientes hospitalizados sufren una reacción adversa grave. Las RAM constituyen entre la cuarta y sexta causa de muerte en los EE. UU. Además, las admisiones hospitalarias debido a RAM ocupan más de 10% en algunos países, por lo que se destina más del 20% del presupuesto de salud en estas complicaciones (47).

Aunque las RAM ocurren con frecuencia, existen muy pocos estudios acerca del análisis del costo de las mismas. Para el caso del servicio de oncología, se estima que una RAM moderada puede generar un costo de entre US\$ 1.400 y US\$ 4.000 (76). Un tema importante dentro de las RAM es que muchas veces no son reportadas, por lo tanto no se tiene el registro de las mismas y esto hace que la información sea reducida. Se ha observado que existen diferencias entre los reportantes (sean o no profesionales de salud); teniendo así que un 54% de los pacientes reportaron cualquier RAM, mientras que sólo el 11% de los médicos generales reportaron las RAM de los pacientes (77). En este estudio, se explica que estas diferencias pueden ser debidas a falta de conocimiento, subvaloración del reporte o factores de confusión (uso de más de un medicamento que genere el mismo problema) o modificación del efecto (problemas de interacción).

### **1.7.2 Perspectivas a futuro de sobrevivientes de cáncer**

De acuerdo a un estudio realizado en Estados Unidos para el año 2011 había 388,501 sobrevivientes de cáncer infantil vivos, de los cuales el 83.5% corresponde a aquellos que sobrevivieron  $\geq 5$  años después de su diagnóstico, y casi el 45% sobrevivió  $\geq 20$  años (78). En general, dos de cada tres de los sobrevivientes experimentan al menos un efecto tardío (70). Se estima que aproximadamente el 30% de los sobrevivientes de cáncer tendrán una condición de salud deficiente; el 17% no será apto para la vida laboral, y el 58% tendrá una o más limitaciones, desarrollando condiciones crónicas que afecten su salud (19 y 79).

## **2. Planteamiento del problema**

La información existente sobre la presencia de reacciones adversas en pacientes sobrevivientes de cáncer en México, es reducida principalmente por la falta de monitoreo y seguimiento y aún más cuando se trata de reacciones a mediano y largo plazo debido a que tienen menor notificación comparadas con las reacciones agudas. Por otra parte, la población pediátrica con cáncer tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas que aumentan el riesgo de aparición de reacciones adversas y que a su vez que disminuyen la calidad de vida del paciente, pudiendo causar toxicidad a nivel: endócrino, neuronal, hepático, nefrológico, cardiológico, entre otros. Muchas de estas reacciones, con el transcurrir del tiempo, acumulan factores de riesgo lo cual dificulta su análisis de causalidad, así como la generación de estrategias de prevención.

La farmacovigilancia activa se ha identificado como una metodología eficaz para la detección de este tipo de reacciones adversas que no son notificadas y que pudieran estar impactando gravemente a los pacientes.

### **3. Justificación**

Existen diferentes agentes quimioterapéuticos que están asociados a reacciones adversas a mediano y largo plazo en los pacientes sobrevivientes de cáncer, sin embargo, no están siendo notificadas. La farmacovigilancia activa se compone de un esquema de monitorización intensivo continuo y pre-organizado, mediante el cual trata de determinar completamente el número de reacciones adversas, por lo que a través de este estudio se podrá determinar cuáles se están presentando a mediano y largo plazo en este tipo de pacientes; con esta información se pretende mantener un seguimiento clínico que permita prevenir complicaciones derivadas de RAM.

### **4. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las reacciones adversas a mediano plazo (retardadas: semanas a meses) y largo plazo (tardías: meses a años) prevalentes en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer?

### **5. Objetivos**

#### **5.1. Objetivo general**

- Determinar las reacciones adversas a mediano plazo (retardadas: semanas a meses) y largo plazo (tardías: meses a años) presentadas en pacientes sobrevivientes de cáncer pediátrico.

#### **5.2. Objetivos específicos**

- Determinar las características demográficas de los pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer.
- Conocer la prevalencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia (alteraciones cardiacas, endócrinas, neurológicas, nefrológicas, hepáticas y de hueso) en sobrevivientes de cáncer infantil.
- Analizar las sospechas de reacción adversa de acuerdo a su severidad, gravedad y causalidad.

- Determinar la importancia del seguimiento clínico en los sobrevivientes de cáncer.

## **6. Metodología**

### **6.1. Diseño del estudio**

Transversal descriptivo en sobrevivientes de cáncer infantil.

### **6.2. Población**

Pacientes sobrevivientes de cáncer infantil tratados en el HIMFG, que se encuentren en fase de vigilancia igual o mayor a un año.

### **6.3. Agrupación**

Se estudiarán las reacciones adversas en dos grupos de estudio: a mediano plazo (retardadas: semanas a meses) y largo plazo (tardías: meses a años).

### **6.4. Criterios de selección**

#### **6.4.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes sobrevivientes de cáncer infantil hematológico o sólido tratados en el HIMFG que hayan recibido quimioterapia.
- Pacientes que hayan finalizado el tratamiento de quimioterapia en el HIMFG.

#### **6.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes sobrevivientes de cáncer infantil hematológico o sólido tratados con quimioterapia en otro hospital.
- Pacientes con expediente incompleto (sin datos demográficos, tratamiento, fechas de inicio y fin del tratamiento).
- Pacientes que abandonen el tratamiento.

### **6.5. Tamaño de muestra**

De acuerdo con Ross et al. (49), el 40% de los pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer presentan al menos una reacción adversa severa. Por lo tanto, se calculó el tamaño de muestra utilizando la fórmula para una sola proporción, asumiendo un  $\alpha$  del 95% y una precisión del 8%, para encontrar una prevalencia del 40%. Con lo anterior, se estimó un tamaño de muestra de 74 pacientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha} * p * q}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96 * 0.4 * 0.6}{0.0064}$$

$$n = \frac{0.4704}{0.0064}$$

$$n = 74 \text{ pacientes}$$

## 6.6. Consideraciones éticas

Este estudio es parte del Protocolo titulado “Prevalencia de complicaciones en pacientes de cáncer pediátrico”, aprobado por los Comités de ética e investigación del HIMFG con número de registro HIM/2017/126 SSA-1461. Se realizó de acuerdo con los principios que establece la 18° asamblea médica mundial Helsinki, 1974, así como los lineamientos ICH para la buena práctica clínica (GCP).

## 6.7. Procedimiento

- 1) Se revisaron los expedientes completos de cada uno de los pacientes seleccionados de la cohorte de sobrevivientes del HIMFG.
- 2) Para la recolección de la información de los expedientes clínicos se diseñó una base de datos que incluyó la captura de aspectos demográficos de los pacientes (número de expediente, nombre, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, peso, talla), diagnósticos de cáncer, fecha de inicio y fin de tratamiento, así como fecha de inicio de vigilancia, y el tipo de esquema/protocolo que recibió.

- 3) Se analizó la causalidad de las reacciones adversas identificadas de acuerdo al Algoritmo de Naranjo.
- 4) Se clasificaron por severidad las reacciones adversas identificadas de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 y los CTCAE.

## 6.8. Definición de variables

### ⊕ Variables dependientes

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Alteraciones cardíacas	Efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, derivados del tratamiento contra el cáncer.	Disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50%.	Categórica nominal
Alteraciones endócrinas	Efectos adversos sobre el sistema endocrino, derivados del tratamiento contra el cáncer.	Afección gonadal Afección tiroidea Deficiencia de GH Síndrome metabólico Obesidad Diabetes mellitus	Categórica nominal
Alteraciones neurológicas	Efectos adversos sobre el sistema nervioso, derivados del tratamiento contra el cáncer.	Neuropatía periférica. Déficit neurosensorial Epilepsia Alteración del aprendizaje	Categórica nominal

Alteraciones nefrológicas	Efectos adversos sobre la función renal derivados del tratamiento del cáncer.	Disminución en la tasa de filtración glomerular Tubulopatía	Categoría nominal
Alteraciones otológicas	Efectos adversos sobre el oído	Disminución de la audición	Categoría nominal

### ⊕ Variables independientes

Tipo de protocolo o esquema utilizado en el tratamiento:

Protocolo XIII / HIM2003

CISCA II

ABVD

CBP/VP-16

CFM/CBP/VP16

VAdriaC

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Protocolo/esquema	Tipo de protocolo/esquema usado en cada paciente para el tratamiento del cáncer	Protocolo XIII/ HIM2003 CISCA II ABVD CBP/VP-16 CFM/CBP/VP16 VAdriaC Otro	Categoría dicotómica

## ⊕ Variables confusoras

Género, diagnóstico de cáncer, edad al diagnóstico y tiempo de seguimiento.

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Diagnóstico de cáncer	Cáncer de tipo tumor sólido o enfermedad hematológica (leucemias y linfomas)	0: tumor sólido 1: enfermedad hematológica	Categórica dicotómica
Género	Fenotipo masculino o femenino	0: femenino 1: masculino	Categórica dicotómica
Edad al diagnóstico oncológico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el diagnóstico oncológico	Variable expresada en años cumplidos	Cuantitativa continua
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de vigilancia a la fecha de revisión del expediente	Variable expresada en años	Cuantitativa continua
Radioterapia	Terapia que utiliza rayos X de alta energía para destruir las células cancerosas.	0: No recibió radioterapia 1: Sí recibió radioterapia	Categórica dicotómica

## 6.9. Análisis estadístico

El programa estadístico utilizado en el análisis de datos fue el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®), del cual se obtuvieron datos de estadística descriptiva para las variables cuantitativas, mientras que las variables cualitativas se representan con frecuencias y porcentajes.

Para comprobar la normalidad de las variables cuantitativas, se aplicó la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

## **7. Resultados**

### **7.1. Datos demográficos**

Se incluyeron en este estudio 76 pacientes sobrevivientes de cáncer pertenecientes a la cohorte de sobrevivientes del HIMFG. Del total de pacientes, 57.9% correspondió al sexo masculino. De acuerdo a la edad al diagnóstico, se obtuvo una mediana de 7.3 (0.1-17.2 años). En cuanto a los datos de peso y talla, estos tuvieron una distribución no normal, por lo que se expresan en medianas y rangos; para el peso se tiene una mediana de 25 kg (3.1-73.2 kg), mientras que los datos de talla obtuvieron una mediana de 123 cm (36.5-178.0 cm). Del total de pacientes, se observa un ligero predominio del diagnóstico de enfermedades hematológicas en un 5.2% más que los tumores sólidos, por lo tanto, el protocolo mayormente utilizado es el Protocolo XIII\* o el HIM2003 (38.2%) los cuales son indicados en el tratamiento para LLA; seguido del protocolo CISCA II (10.5%) utilizado en el tratamiento contra tumores germinales. En cuanto al tiempo de seguimiento que tienen los pacientes analizados, es decir, el tiempo transcurrido desde el inicio de vigilancia a la actualidad, se obtuvo una mediana de 6.6 años con rango de 0.4-19.4 años (Tabla 1 A).

**Tabla 1 A. Datos demográficos de los sobrevivientes de cáncer**

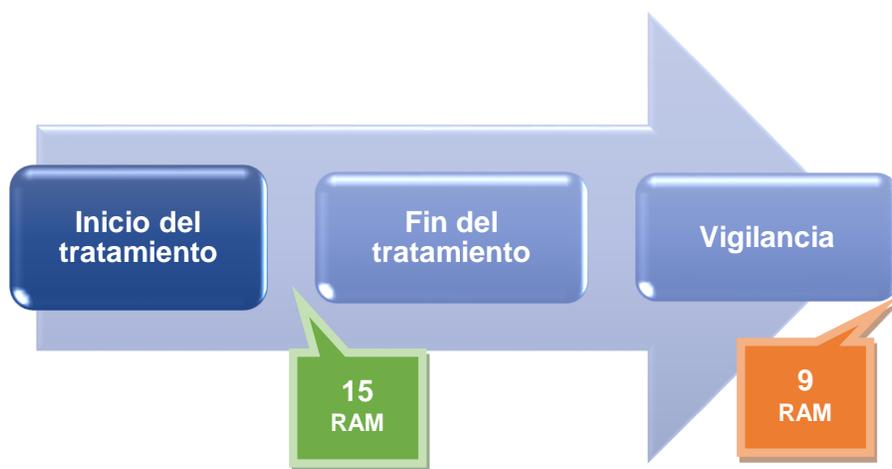
<i>Variables</i>	<i>n =76</i>
<b><i>Género n (%)</i></b>	
<i>Masculino</i>	44 (57.9%)
<b><i>Peso (kg)</i></b>	
<i>Mediana (rango)</i>	25 (3.1-73.2)
<b><i>Talla (cm)</i></b>	
<i>Mediana (rango)</i>	123 (36.5-178.0)
<b><i>Edad al diagnóstico</i></b>	
<i>Mediana (rango)</i>	7.3 (0.1-17.2)
<b><i>Tiempo de seguimiento (años)</i></b>	
<i>Mediana (rango)</i>	6.6 (0.4-19.4)
<b><i>Tipo de cáncer n (%)</i></b>	
<i>Enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas)</i>	40 (52.6%)
<i>Tumores sólidos</i>	36 (47.4%)
<b><i>Protocolo de quimioterapia n (%)</i></b>	
<i>Protocolo XIII / HIM2003</i>	29 (38.2%)
<i>CISCA II</i>	8 (10.5%)
<i>ABVD</i>	5 (6.6%)
<i>CBP/VP-16</i>	5 (6.6%)
<i>CFM/CBP/VP16</i>	4 (5.3%)
<i>VAdriaC</i>	4 (5.3%)
<i>Otros</i>	21 (27.6%)

\*Protocolo XIII: Esquema semejante al HIM2003, y utilizado en el tratamiento de LLA antes de la aprobación de este último.

## 7.2. Prevalencia de las RAM en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer

Mediante la siguiente línea del tiempo, se representan tres fases que son importantes analizar en el sobreviviente de cáncer: inicio del tratamiento, fin del tratamiento, y vigilancia. Esta última comienza al término del tratamiento donde se realizan las pruebas correspondientes para determinar si se ha erradicado por completo el cáncer (Esquema A).

Del total de RAM identificadas (n=24), se observó que 15 de ellas aparecieron durante el tratamiento. Sin embargo, fueron incluidas debido a que algunas de ellas persistieron en el paciente durante años o siguen activas actualmente, clasificadas como reacciones crónicas de acuerdo a la clasificación de Aronson y Edwards (80). Se observaron 19 pacientes que presentaron una RAM y 5 que presentaron dos RAM.



Esquema A. Línea del tiempo de la aparición de RAM en los pacientes pediátricos del HIMFG.

En cuanto a la distribución de las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes con presencia de reacciones adversas a medicamentos, se observa que involucran diferentes órganos y sistemas, de esta forma tenemos reacciones neuronales (25.0%), endócrinas (54.2%), nefrológicas (8.3%), hepáticas (4.2%), cardíacas (4.2%) y otológicas (4.2%) (Tabla 1 B).

**Tabla 1 B. Frecuencia de las RAM en diferentes órganos y sistemas**

	Frecuencia	Porcentaje
Endócrinas	13	54.2
Neuronales	6	25.0
Nefrológicas	2	8.3
Hepáticas	1	4.2
Cardíacas	1	4.2
Otológicas	1	4.2
Total	24	100.0

### 7.3. Causalidad de las RAM

Se aplicó el algoritmo de Naranjo, que es uno de los más utilizados para la evaluación por causalidad. En cuanto a las reacciones crónicas, el 60% de estas se clasificó como posible; el 33.3% como probable dentro de las que se incluyen reacciones neuronales y nefrológicas; y el 6.7% como probada, que corresponde al diagnóstico de epilepsia. Para las reacciones a mediano plazo (n=3), dos de ellas fueron clasificadas como posibles y la reacción restante como probada. Finalmente, las reacciones a largo plazo (n=6), todas son posibles (Tabla 1 C).

**Tabla 1 C. Clasificación por causalidad de las RAM en los sobrevivientes de cáncer de acuerdo al algoritmo de Naranjo**

	C	M	L	Dudosa	Posible	Probable	Probada
<b>Neuronales</b>							
Epilepsia	x						x
Neuropatía	x					x	
Neuropatía	x					x	
Neuropatía	x					x	
Epilepsia		x					x
TDAH			x		x		

<b>Endócrinas</b>						
Diabetes mellitus	x				x	
Diabetes mellitus	x				x	
Diabetes mellitus	x				x	
Diabetes mellitus	x				x	
Diabetes mellitus	x				x	
Obesidad	x				x	
Síndrome metabólico	x				x	
Obesidad		x			x	
PHP		x			x	
Obesidad			x		x	
Obesidad			x		x	
Obesidad			x		x	
Obesidad			x		x	
<b>Otológicas</b>						
Hipoacusia			x		x	
<b>Nefrológicas</b>						
Tubulopatía	x					x
ATR	x					x
<b>Hepáticas</b>						
Esteatosis hepática	x				x	
<b>Cardiacas</b>						
HTA	x				x	

<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>2</b>
--------------	-----------	----------	----------	----------	-----------	----------	----------

C: Crónicas; M: Mediano plazo; L: Largo plazo

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención

PHP: Panhipopituitarismo

ATR: Acidosis tubular renal

HTA: Hipertensión arterial

NA\*: CTCAE no incluye estas reacciones

#### 7.4. Severidad de las RAM

En cuanto a la clasificación por severidad, de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016, 14 de las reacciones crónicas (n=15) fueron consideradas como moderadas, y una reacción como leve, la cual presentaba el diagnóstico de obesidad. Mientras que de acuerdo a la clasificación CTCAE, 40% fue de tipo moderado, 33.3% severo, el 6.7% mortal o incapacitante y 6.7% leve. Dos de las reacciones (13.3%) no fueron clasificadas (NA) ya que no estaban incluidas en los CTCAE. Para el caso de las reacciones a mediano plazo (n=3), de acuerdo a su severidad según la NOM-220-SSA1-2016, una de las reacciones fue clasificada como leve y las dos restantes como moderadas. Y de acuerdo a los CTCAE, dos fueron tipo moderado y una mortal o incapacitante. En las reacciones a largo plazo (n=6), cinco de las reacciones fueron leves de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016, y la reacción restante, moderada. Una de las reacciones fue leve según los CTCAE, cuatro moderadas y una severa (Tabla 1 D).

**Tabla 1 D. Clasificación por severidad de las RAM en los sobrevivientes de cáncer de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 y CTCAE**

	C	M	L	NOM-220-SSA1-2016			CTCAE					
				Leve	Moderada	Severa	1	2	3	4	5	
<b>Neuronales</b>												
<i>Epilepsia</i>	x				x						x	
<i>Neuropatía</i>	x				x			x				

<i>Neuropatía</i>	x				x			x			
<i>Neuropatía</i>	x				x				x		
<i>Epilepsia</i>		x			x					x	
<i>TDAH</i>			x		x			x			
<b>Endócrinas</b>											
<i>Diabetes mellitus</i>	x				x			x			
<i>Diabetes mellitus</i>	x				x				x		
<i>Diabetes mellitus</i>	x				x				x		
<i>Diabetes mellitus</i>	x				x				x		
<i>Diabetes mellitus</i>	x				x				x		
<i>Obesidad</i>	x			x				x			
<i>Síndrome metabólico</i>	x				x			NA	NA	NA	NA
<i>Obesidad</i>		x		x				x			
<i>PHP</i>		x			x			x			
<i>Obesidad</i>			x	x				x			
<i>Obesidad</i>			x	x				x			
<i>Obesidad</i>			x	x				x			
<i>Obesidad</i>			x	x					x		
<b>Otológicas</b>											
<i>Hipoacusia</i>			x	x				x			
<b>Nefrológicas</b>											
<i>Tubulopatía</i>	x				x			x			
<i>ATR</i>	x				x			x			
<b>Hepáticas</b>											

<i>Esteatosis hepática</i>	x				x			NA	NA	NA	NA	NA
<b>Cardiacas</b>												
<i>HTA</i>	x			x				x				
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

C: Crónicas; M: Mediano plazo; L: Largo plazo

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención

PHP: Panhipopituitarismo

ATR: Acidosis tubular renal

HTA: Hipertensión arterial

NA\*: CTCAE no incluye estas reacciones

### 7.5. Identificación de RAM de acuerdo al protocolo utilizado

El 66.7% de las reacciones adversas, ocurrieron en pacientes tratados con el protocolo HIM2003/Protocolo XIII; seguido de un 8.3% por temozolamida donde se observa que un mismo paciente tuvo dos reacciones adversas al recibir este tratamiento; y el resto de los protocolos/esquemas obtuvieron un mismo porcentaje (4.2%).

**Tabla 1 E. Frecuencia de RAM presentadas en el protocolo/esquema utilizado**

<i>Protocolo/Esquema</i>	Número de pacientes tratados	Frecuencia de RAM	Porcentaje
<i>HIM2003/ProtocoloXIII</i>	12	16	66.7
<i>Temozolamida</i>	1	2	8.3
<i>ABVD</i>	1	1	4.2
<i>ABVD/VAMP</i>	1	1	4.2
<i>CFM/CBP/VP-16</i>	1	1	4.2
<i>CISCA II</i>	1	1	4.2
<i>NOPHO</i>	1	1	4.2
<i>VCR/ActinoD</i>	1	1	4.2
<i>Total</i>		24	100

## 8. Discusión

### Reacciones durante el tratamiento

En este estudio el 62.5% de las reacciones identificadas, aparecieron durante la fase de tratamiento. Se presentaron cuatro casos de reacciones neuronales, dentro de las cuales, tres de ellas presentaban el diagnóstico de neuropatía periférica por vincristina, la cual se desarrolló en pacientes con diagnóstico de LLA tratados con el protocolo HIM2003, que incluye el agente antes mencionado.

La neuropatía periférica es un efecto secundario bien conocido de varias clases de agentes quimioterapéuticos, incluidas las vincas (vinblastina y vincristina). Esta afectación se cree que ocurre debido a su mecanismo de acción, ya que en especial la vincristina, posee gran afinidad por los husos mitóticos así como por los microtúbulos axonales (81). Se han desarrollado modelos celulares y animales acerca del mecanismo que pueda describir la neuropatía periférica inducida por el uso de vincristina, sin embargo, no está definido completamente debido a su complejidad (82).

La vincristina es un componente de muchos regímenes combinados para el tratamiento de tumores malignos, incluidos varios tumores pediátricos comunes. Sin embargo, además de neuropatías periféricas motoras y sensoriales severas, presenta desventajas como el retraso en el tratamiento y cambios en los protocolos de quimioterapia como por ejemplo la reducción de la dosis (83). Los principales factores de riesgo relacionados con la toxicidad neurológica por vincristina en adultos son, la dosis empleada y acumulada (84), en contraste con la población pediátrica en la cual, la dosis acumulada no se ha demostrado que esté asociada a la gravedad de la neuropatía (85).

Los síntomas pueden ser diversos; van desde la completa pérdida de la sensibilidad y sensación de hormigueo ligero hasta una disestesia (86). En cuanto al diagnóstico, hay pocas herramientas de medición para su uso en pacientes pediátricos oncológicos, esto es por la dificultad de estandarizar un método que sea aceptado, confiable, válido y clínicamente factibles para su uso en poblaciones pediátricas (83). Existen escalas de clasificación como los CTCAE del National Cancer Institute (NCI), usada para proporcionar una puntuación numérica que refleja la gravedad la afectación, es fácil de usar y los profesionales de la salud están

familiarizados con la misma, sin embargo presentan el inconveniente de ser marginalmente confiables, válidas y sensibles al cambio con el tiempo (87 y 88).

En el HIMFG se lleva a cabo la medición de las velocidades de neuroconducción (VNC), este es un método no invasivo, objetivo, cuantificable y práctico para obtener información sobre la función nerviosa, ya que mediante esta prueba se ve reflejado el cambio debido al daño axonal y pérdida neuronal con desmielinización que ocurre en los pacientes con neuropatía (89), de esta forma se realizó el monitoreo de los pacientes para observar la evolución del tratamiento.

La duración del tratamiento para estos pacientes identificados, fue de 10 meses en dos de estos casos (n=3), y el restante fue de 5 años 4 meses. En los tres pacientes, el tratamiento en común fue gabapentina, la cual es considerada agente de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (90), pero no se conoce aún el mecanismo por el cual ejerce sus efectos analgésicos (91).

Las tres reacciones adversas que presentaron como efecto neuropatía, fueron clasificadas como probables, según el algoritmo de Naranjo y como moderadas de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016. Sólo una de ellas presentó Grado 3 de acuerdo a los CTCAE que corresponde a un EA severo, ya que limita las actividades de la vida diaria (ADL por sus siglas en inglés), dificultando una rápida reintegración del paciente a su entorno social (92).

Dentro de las reacciones neuronales durante el tratamiento, se identificó un caso de epilepsia en un paciente con diagnóstico de LLA tratado con el protocolo HIM2003; de acuerdo a un estudio retrospectivo realizado por Maytal et al. (93), se presentan convulsiones sintomáticas agudas en pacientes pediátricos con LLA durante la fase de tratamiento en un porcentaje del 8 al 13% que se relacionan frecuentemente como efectos secundarios de la quimioterapia, como es el caso de la administración de metotrexato intratecal (MTX IT) (93), este es un agente integrado en el protocolo HIM2003. Los efectos neurotóxicos del MTX IT no se comprenden completamente y probablemente son multifactoriales, sin embargo, se menciona que al ser un inhibidor de la DHFR, causa deficiencia de folato y niveles elevados de homocisteína. El efecto de hiperhomocisteinemia se ha implicado en la patogenia de la neurotoxicidad del metotrexato, ya que la homocisteína causa lesión endotelial vascular (94).

De acuerdo a esto, la reacción fue clasificada por su causalidad como probada con una puntuación de 9, y por su severidad de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 como moderada y finalmente de acuerdo a los CTCAE como mortal o incapacitante (Grado 4) debido a que se trata de un caso de epilepsia intratable, es decir, continúa activa. La información acerca del desarrollo de la epilepsia intratable después del tratamiento de quimioterapia contra LLA, es reducida, por lo que se desconoce su incidencia. De acuerdo a un estudio realizado por Khan et al. (95) notificaron seis casos de niños con diagnóstico de LLA que presentaron convulsiones; dos de estos niños desarrollaron epilepsia intratable al menos un año después del diagnóstico con leucemia.

Por otra parte, las reacciones endócrinas que se presentaron durante el tratamiento, fueron cinco casos de Diabetes Mellitus (DM) y uno de síndrome metabólico. En los casos de DM, todos fueron clasificados como posibles de acuerdo al algoritmo de Naranjo, y como moderadas según la NOM-220-SSA1-2016. Sin embargo, en la clasificación de acuerdo a los CTCAE, las reacciones no son consideradas de igual severidad. En uno de los cinco casos correspondientes a DM, el tratamiento fue metformina, la cual está indicada en el tratamiento de DM tipo 2, como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico (96). Se clasificó la reacción como EA moderado (Grado 2), debido a las características de ser sintomático; y la implementación de una modificación dietética o tratamiento con un agente oral, que es este caso fue metformina. Los cuatro casos restantes de DM, aunque son el mismo padecimiento, fueron clasificados como EA severo (Grado 3), ya que se requirió iniciar tratamiento con insulina, la cual es considerada como fármaco de primera elección en pacientes con valores de glicemia superiores a los 200mg/dl (97).

De acuerdo a la revisión de expedientes, el diagnóstico reportado en todos los casos fue “DM secundaria a esteroides”. Este término es usado en aquellos pacientes que desarrollan elevación de la glicemia a rangos diabéticos, sin el antecedente de diagnóstico de diabetes (97). Los esteroides han sido utilizados para una diversidad de cuadros: procesos inflamatorios, neoplásicos, así como quirúrgicos; tanto en hospitalización como de manera ambulatoria, pero presenta efectos secundarios tales como la hiperglicemia (97).

Cabe destacar que estos casos de DM fueron encontrados en pacientes con diagnóstico de LLA, la cual es tratada con el protocolo HIM2003, que en una primera etapa incluye la ventana esteroidea durante la cual se administra prednisona. Algunos estudios (98 y 99) indican que el riesgo de desarrollar diabetes por esteroides, es variable esto de acuerdo a la población estudiada, así como patologías que estos presenten. Aunque existe evidencia, es poca la información existente debido a la infravaloración que se tiene respecto a la hiperglicemia como complicación (100) y aún más cuando se trata de pacientes pediátricos oncológicos. Sin embargo, el efecto causado por el uso de esteroides se ha demostrado en estudios sobre el tratamiento de otras enfermedades; tal es el caso de un estudio japonés (101), realizado en pacientes adultos, con diagnóstico de artritis reumatoide tratados con corticoides, encontrando que la DM puede desarrollarse a los tres meses de inicio de tratamiento con prednisolona, metabolito activo de la prednisona.

La DM secundaria a esteroides tiene factores de riesgo importantes como: sedentarismo, glucosa alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa y antecedentes de diabetes gestacional; pero se ha demostrado que los principales factores son la dosis y la duración del tratamiento con esteroides (102 y 103). En el caso de los glucocorticoides de acción intermedia como lo es la prednisona, al ser administrados, se presenta hiperglicemia con un pico a las 4-8 h y una duración de 12-16 horas, causando hiperglucemia postprandial muy marcada, que se manifiesta con hiperglucemias por la tarde y noche (97). La finalización del efecto se refleja en la ausencia o mínima elevación de la glucemia basal. Mientras que otros factores como la edad y el IMC, no se ha demostrado estar asociados con la aparición de DM (104).

En el caso de los pacientes que presenten hiperglicemia durante el tratamiento y tras la suspensión esteroides los niveles de glucosa vuelven a la normalidad, estos tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el futuro, por lo que es importante monitorear no sólo a los pacientes que ya presenten el diagnóstico definitivo (105). De acuerdo a un estudio de ALiCCS se demostró que los sobrevivientes de cáncer infantil tienen un riesgo de 1.6 veces mayor de padecer DM con respecto a la población general (106).

Otra de las reacciones endócrinas presentadas durante el tratamiento fue el síndrome metabólico clasificado como posible y de severidad moderada. En cuanto a la clasificación de

acuerdo a los CTCAE, no fue posible llevarla a cabo, ya que el síndrome metabólico es considerado una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas que en conjunto son considerados factor de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular (107 y 108), por lo tanto para su evaluación es necesario contemplar diversos aspectos. La Organización Mundial de la Salud (OMS), International Diabetes Federation (IDF), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) han propuesto sus criterios diagnósticos o componentes del síndrome metabólico arterial (109), complicando el diagnóstico al no tener datos unificados.

En la literatura se recomienda que de forma general para su diagnóstico se evalúe: el perímetro abdominal, valores de glicemia en ayunas, determinación de triacilglicéridos y de colesterol HDL, así como la medición de la presión arterial (109). Al ser un conjunto de mediciones, no es posible dar un solo valor para la reacción de síndrome metabólico de acuerdo a los CTCAE.

Con respecto a los casos de alteraciones renales (n=2), se presentaron tubulopatía y acidosis tubular renal (ATR) en los que el tratamiento duró 7 meses y 5 años 4 meses, respectivamente. Estas reacciones, de acuerdo al algoritmo de Naranjo se consideraron probables. Las reacciones probables tienen un gran peso ya que en ellas, se considera que el efecto no es atribuible a la enfermedad además de que se manifiesta con una secuencia temporal razonable tras la administración del medicamento. Esto se observó en el expediente, ya que la última quimioterapia de estos pacientes antes de presentar el evento, fue la administración de metotrexato. El metotrexato es un ácido débil que se elimina por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. La nefrotoxicidad ocurre con altas dosis de metotrexato, es decir, cuando la concentración del fármaco excretado excede la solubilidad del fármaco en el túbulo renal, por lo que el metotrexato y su metabolito 7-hidroxi-metotrexato precipitan en los túbulos y produce insuficiencia renal obstructiva (110, 111 y 112).

Existe evidencia de que otro agente responsable de las alteraciones renales en los sobrevivientes de cáncer, es el cisplatino, ya que se acumula en el riñón en concentraciones más altas que en la sangre y otros órganos, lo que contribuye a la lesión renal de forma inmediata (113). De acuerdo a un estudio de seguimiento realizado en sobrevivientes de cáncer,

los niveles circulantes de cisplatino pueden persistir hasta 20 años después del tratamiento, por lo que se pueden presentar efectos renales a largo plazo por lo que es importante su seguimiento (114).

Se presentó un caso de Hipertensión Arterial Sistémica (HTA), considerada como reacción cardiopática. Este efecto se ve mayoritariamente en muchas de las quimioterapias modernas en adultos donde se emplean agentes inhibidores de la tirosina quinasa tales como el sorafenib y sunitinib, estos se asocian con toxicidades cardiovasculares, como hipertensión, trombosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía y arritmias (115). Sin embargo, el paciente no recibió ninguno de estos quimioterapéuticos. Se conocen los efectos cardiopáticos de los fármacos quimioterapéuticos más antiguos, como los agentes alquilantes, los antimetabolitos y los antibióticos (115), los cuales están presentes en el protocolo (Protocolo XIII) utilizado en este paciente, pero no hay evidencia de que sean causantes de HTA.

De acuerdo a la clasificación de la reacción, es una reacción posible con una puntuación de 3; este síntoma persistió años después de terminado el tratamiento de quimioterapia, y fue tratado con propanolol. Algunos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes y la HTA pueden ser efectos del cáncer infantil mediados por disfunción hormonal (116), ya que los sobrevivientes tienen riesgo de disfunción del hipotálamo-hipófisis, insuficiencia gonadal, y enfermedad tiroidea (117).

Para el caso de esteatosis hepática, existe evidencia de daño hepático asociado al uso de metotrexato y se cree que es dependiente de la alta dosis acumulada que generalmente se alcanza en los protocolos oncológicos, ya que de acuerdo a Kremer et al. (118), en el interior de los hepatocitos se almacena un metabolito de metotrexato con una forma predominantemente poliglutamada, que posiblemente sea la causa de la toxicidad. Se clasificó de acuerdo al algoritmo de Naranjo como posible. Al presentarse esta reacción, se suspendió la administración de ADMTX, observando mejoría. Sin embargo, se trata de un paciente con diagnóstico previo de síndrome metabólico (predisponente a padecer DM) y antecedentes hereditarios de DM. Dentro de los factores de riesgo que se han asociado con hepatotoxicidad inducida por metotrexato, se encuentran la obesidad y DM (119), se

consideraron estos datos como causas alternas. Se ha estimado que el 4-5% de los pacientes oncológicos pueden llegar a desarrollar enfermedades avanzadas tales como esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis (120).

### **Reacciones después del tratamiento**

Del total de reacciones adversas (n=24), nueve de ellas ocurrieron durante el período de vigilancia. Se observa que en su mayoría, la edad del diagnóstico es de >12 años (Tabla 1 A), de acuerdo a estudios epidemiológicos, se sabe que los pacientes con edades de 1 año a 9 años 11 meses presentan mejor supervivencia que los que se encuentran fuera de este rango de edad (121). De acuerdo a la clasificación de causalidad por el algoritmo de Naranjo et al. (59), estas reacciones obtuvieron un puntaje de entre 1 y 3, considerándose como posibles.

Las reacciones endócrinas presentadas durante el periodo de vigilancia fueron con diagnóstico de obesidad (seis casos), y un caso de panhipopituitarismo. Las reacciones de obesidad fueron clasificadas como posibles según el algoritmo de Naranjo y como leves de acuerdo a la NOM-220 -SSA1-2016; para la clasificación de acuerdo a los CTCAE, uno de los casos EA moderado (Grado 2) ya que los pacientes se encontraban dentro del rango de IMC de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>, y el caso restante se clasificó como EA severo ya que presentó un IMC de entre 30 - 39.9 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad se encuentra entre los efectos tardíos más comunes y significativos entre los sobrevivientes de cáncer infantil. Los resultados del CCSS y otras cohortes de sobrevivientes de cáncer infantil reportan que los sobrevivientes a largo plazo de LLA y aquellos que recibieron radioterapia abdominal (RT) tienen mayor riesgo de presentar estos efectos tardíos (122).

Los mecanismos propuestos para el desarrollo de obesidad a largo plazo, incluyen alteraciones en las hormonas peptídicas secretadas por los adipocitos (leptina y adiponectina) (123), insuficiencia pancreática (124 y 125), malos hábitos alimenticios, sedentarismo y cambios en la composición de la microbiota intestinal debida a la dieta o a la quimioterapia (126). A pesar de los avances sobre las alteraciones del metabolismo después del cáncer infantil, los mecanismos exactos involucrados no se conocen.

La prevalencia del síndrome metabólico, especialmente de resistencia a la insulina y obesidad aumenta en los adultos sobrevivientes de cáncer infantil teniendo mayor riesgo de desarrollar enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares (116). La obesidad es un problema de salud a nivel mundial, y de acuerdo a la OMS cada año mueren, como mínimo, 2,8 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Por lo que es importante no minimizar la aparición de este padecimiento y darles seguimiento a los pacientes mediante dieta y ejercicio (127).

Como se mencionó anteriormente, algunos de los efectos después del cáncer infantil son a causa de disfunción del eje hipotálamo-hipófisis (117), causando un desequilibrio en la producción de hormonas. Tal es el caso de panhipopituitarismo (PHP) que se identificó en un paciente. El PHP es definido como la deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias debido a la hipofunción de la hipófisis anterior (adenohipófisis) y/o de la posterior (neurohipófisis) (128 y 129). Así, el déficit de la hormona tirotrópica (TSH) provoca hipotiroidismo sin bocio; el déficit de gonadotropinas (FSH y LH), hipogonadismo; el déficit de corticotropina (ACTH), hipoadrenalismo sin hiperpigmentación; el déficit de prolactina (PRL), imposibilidad para lactar en el postparto; y el déficit de hormona de crecimiento (GH), talla baja en niños, y el déficit de hormona antidiurética (ADH), segregada por la neurohipófisis, provoca diabetes insípida (129).

Aunque la reacción fue clasificada como moderada de acuerdo a la NOM-220 -SSA1-2016 y de acuerdo a los CTCAE, los pacientes que padecen este trastorno, tienen una esperanza de vida significativamente reducida (130). El aumento de la mortalidad se atribuye generalmente a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (130 y 131).

En cuanto a las reacciones neuronales, se identificó un caso de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), que apareció 4 años después del inicio de la fase de vigilancia. En contraste con la literatura, se menciona que estas reacciones suelen aparecer en los primeros dos años después de finalizado el tratamiento y el grado de déficit es dependiente de factores individuales como los altos niveles de radiación al sistema nervioso central, menor edad del diagnóstico, ubicación del tumor y el tipo de histología (132). Aproximadamente un tercio de los

pacientes oncológicos tienen dificultades académicas requiriendo educación de tipo especial, y los problemas de aprendizaje persisten luego de suspender el tratamiento (133, 134 y 135).

La evidencia de TDAH después de la quimioterapia, es reducida. En un estudio llevado a cabo en sobrevivientes de LLA, la prevalencia de TDAH fue similar en los sobrevivientes (10,5%) en comparación con la población general (7-10%). La diferencia encontrada fue que en el 25.5% de los sobrevivientes presentaron síntomas que impiden su desarrollo en múltiples entornos, sin embargo, fueron asociados a la radioterapia craneal (136). En otro estudio llevado a cabo en Irán, la puntuación media del TDAH fue mayor entre las personas que recibieron quimioterapia y radioterapia (39.3%) en comparación con las que recibieron solo quimioterapia (34.7%), pero no fue estadísticamente significativa. Se menciona que la duración desde el tratamiento, la edad al diagnóstico y el nivel de educación de la madre tiene efecto en la capacidad intelectual del sobreviviente posterior al tratamiento (137).

Por otra parte, se identificó un caso de epilepsia que como se mencionó, puede ser atribuida al uso de MTX IT ya que este puede causar efectos neurotóxicos, que incluyen convulsiones agudas, encefalopatía, episodios similares a accidentes cerebrovasculares con déficits neurológicos focales y deterioro cognitivo crónico (138) y que pueden presentarse durante el tratamiento o después de finalizado el tratamiento, es decir en fase de vigilancia.

Por otra parte, se identificó una reacción otológica, reportando hipoacusia en el paciente. La incidencia de ototoxicidad después de recibir quimioterapia, se debe principalmente al uso de cisplatino y puede ser de hasta un 50%, además los pacientes pediátricos presentan un mayor riesgo (139). Sin embargo, esta reacción fue clasificada como posible con una puntuación de 1, de acuerdo al algoritmo de Naranjo, debido a que el protocolo de quimioterapia con el que fue tratado (ABVD/VAMP) no existe evidencia de que alguno de los agentes usados, desencadenen esta reacción adversa.

### **Complicaciones de la clasificación de RAM y seguimiento**

La clasificación de las RAM es un proceso complejo en donde es posible que exista falta de concordancia, así como diferencias en los resultados de evaluación en caso de ser evaluados por dos sujetos diferentes o por un mismo sujeto a lo largo del tiempo (140). Por otra parte, en

el caso de la clasificación CTCAE, resultó ineficiente, quedando 2 reacciones sin ser clasificadas. De acuerdo a un estudio realizado por Gilchrist et al. (87) informaron que las puntuaciones CTCAE no detectan el 40% de los déficits de neuropatía sensorial y el 15% de la neuropatía motora, así mismo ocurre con otras reacciones como fue el caso de la reacción de síndrome metabólico y la de esteatosis hepática, donde no se encontraron criterios para su clasificación de acuerdo a los CTCAE. Por otra parte, se observó que en cuanto a la causalidad, conforme transcurre el tiempo, se acumulan los factores de riesgo haciendo más complicado su análisis.

En cuanto a la identificación de RAM, los resultados de este estudio se ven influenciados por el tiempo de vigilancia ya que este modifica la incidencia acumulativa de los efectos secundarios, mostrando 4.4%, 5.6% y 6.2% a los 10, 15 y 20 años respectivamente (53), por lo que, al ser el HIMFG un hospital pediátrico, se pierde el seguimiento de la salud de los pacientes al cumplir la mayoría de edad además de que al ser dados de alta, no se les garantiza el traslado a un hospital de adultos donde pueda ser atendido.

Aunado a esto, también se observó un pobre monitoreo de los pacientes durante el tratamiento, que se vio reflejado en la falta de ecocardiogramas antes y después de recibir tratamiento con antraciclinas. De los 76 pacientes analizados en este estudio, 54 fueron tratados con antraciclinas los cuales son considerados cardiotóxicos, por lo que es recomendable realizar un ecocardiograma (ECO) antes de administrar antraciclinas y al final del tratamiento con los mismos, para detectar cualquier efecto tóxico no deseado. Sin embargo, sólo el 16.7% de estos pacientes, contaba con ECO inicial y ECO final.

## **9. Conclusiones**

El presente trabajo constituye una aproximación acerca de la prevalencia de RAM crónicas, a mediano y largo plazo en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer. Las complicaciones debido al tratamiento de quimioterapia, pueden presentarse en diversos órganos y sistemas, siendo las más frecuentes las reacciones endócrinas (54.2%) y neuronales (25.0%).

De los 76 pacientes incluidos en este estudio, se observa un ligero predominio del diagnóstico de enfermedades hematológicas en un 5.2% más que los tumores sólidos, por lo que, el protocolo mayormente utilizado es el Protocolo XIII\* o el HIM2003 (38.2%). El 66.7% de las RAM identificadas, se presentaron en pacientes que recibieron este Protocolo.

De acuerdo al análisis de causalidad, según el algoritmo de Naranjo, la mayoría de las reacciones fueron clasificadas como posibles, y sólo el 6.7% de las reacciones crónicas y el 6.7% de las reacciones a mediano plazo, fueron clasificadas como probadas. Debido a las diferentes variables que pueden presentarse durante la administración del medicamento y la aparición de la reacción, se dificulta el análisis y asociación de causalidad.

En cuanto a la severidad, se identificaron algunas diferencias de acuerdo a la clasificación de la NOM-220-SSA1-2016 y los CTCAE. De acuerdo a la NOM, el 93.3% de las reacciones crónicas y el 66.7% de las reacciones a mediano plazo, fueron moderadas; y para las reacciones a largo plazo, el 83.3% fueron leves. Mientras que para los CTCAE, el 40% de las reacciones crónicas; el 66.7% de las reacciones a mediano plazo; y el 66.7% de las reacciones a largo plazo, fueron moderadas.

Un punto importante es que, el 66.7% de las RAM identificadas en este estudio, se encuentran activas, aunado a esto, se observó un escaso monitoreo. Es necesario que se realice una mejora en el monitoreo continuo de los pacientes, ya que es posible que existan reacciones que, al no ser sintomáticas, no han sido detectadas. Por otra parte, tanto la identificación como la descripción de las RAM y las complicaciones durante y después del tratamiento del cáncer en pediatría es de suma importancia, sin embargo, en México, a estos pacientes no se les garantiza que al cumplir la mayoría de edad, sean admitidos en un hospital para adultos.

A través de la aplicación de la Farmacovigilancia, es posible detectar y tratar a tiempo las complicaciones que se presente en los pacientes durante y después del tratamiento, lo cual puede garantizarles una mejora en la calidad de vida.

## 10. Referencias

1. OMS. Cáncer. [Online].; 2018 [cited 2019 January 04. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. OMS. International Childhood Cancer Day: Questions & Answers. [Online]. [cited 2019 January 04. Available from: [https://www.who.int/cancer/media/news/Childhood\\_cancer\\_day/en/](https://www.who.int/cancer/media/news/Childhood_cancer_day/en/).
3. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico 2007-2012. Prevención de la mortalidad infantil. ; 2008.
4. Rivera R. Protocolos Técnicos Cáncer en Niños. 1st ed. México; 2010.
5. Gaynon PA, Carroll W, Nachman J, Trigg M. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*. 2010;; p. 285-297.
6. Wronsky S. Defining cancer survivor and cancer survivorship: the who, what and when. *Psicooncología*. 2015; 12(1): p. 7-18.
7. OMS. Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes Miller A, Salas I, Haden A, editors. Suiza; 2008.
8. Ganz P. Cancer survivorship EUA: Springer; 2007.
9. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. National Cancer Institute. [Online].; 2012 [cited 2019 June 16. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/).
10. Oeffinger K, Eshelman D, Tomlinson G, Buchanan G, Foster B. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer*. 2000; 88(7): p. 1687-95.
11. Myrehaug S, Pintilie M, Crump L, Crump M, Meyer R, Sussman J, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood*. 2010; 116(13): p. 2237-2240.
12. Mittal N, Kent P. Long-Term Survivors of Childhood Cancer: The Late Effects of Therapy. In Wonders K, Stout B. *Pediatric Cancer Survivors*. Londres: INTECH; 2016. p. 79-103.

13. Pedreira I, Ruiz F, Muñoz M. Proyecto Guía Práctica Clínica en los cuidados de la administración de quimioterapia. Trabajo final de grado. Barcelona: Escuela Universitaria de Enfermería; 2018.
14. OMS. Tratamiento del cáncer. [Online]. [cited 2019 September 10. Available from: <https://www.who.int/cancer/treatment/es/>].
15. Celano C, Estrada S. Pilares del tratamiento del cáncer: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia. In Goldman A, editor. Manual de Enfermería Oncológica. Argentina.
16. González C. Cuidados de enfermería en el tratamiento. In Goldman A, editor. Manual de Enfermería Oncológica. Argentina.
17. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson S, Haywood P, Brown C, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. PLoS ONE. 2017; 12(10): p. 1-12.
18. Prieto B. Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud. Tesis doctoral. España: Universidad de Huelva, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud; 2015.
19. Hoffman M, Mulrooney D, Steinberger J, Lee J, Baker K, Ness K. Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. J Clin Oncol. 2013; 31(22): p. 2799–2805.
20. Barton-Burke M, Wilkes G, Ingwersen K. Cancer Chemotherapy: A Nursing Process Approach Toronto: Jones and Bartlett Publishers; 2001.
21. Sreerama L. Alkylating Agents. In Schwab M, editor. Encyclopedia of Cancer. Berlin: Springer; 2011.
22. Cyclophosphamide [DrugBank [base de datos en Internet]]. [cited 2019 January 11. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00531>].
23. Dacarbazine [Micromedex [base de datos en Internet]]. [cited 2019 January 25. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)].

24. Freres P, Jerusalem G, Moonen J. Categories of Anticancer Treatments. In Lancellotti P, Zamorano J, Galder M, editors. *Anti-Cancer Treatments and Cardiotoxicity Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Interventions.*: ELSEVIER; 2016. p. 7-11.
25. Cisplatin [DrugBank [base de datos en Internet]]. [cited 2019 January 25. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00515>].
26. Jeswani G, Paul S. Recent Advances in the Delivery of Chemotherapeutic Agents. In Jeswani G, Paul S. *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems.*: ELSEVIER; 2017. p. 281–298.
27. Prendergast G, Jaffee E. *Cancer Immunotherapy: Immune Suppression and Tumor Growth Estados Unidos*: ELSEVIER; 2011.
28. Szucs Z, Jones R. Introduction to Systemic Antineoplastic Treatments for Cardiologists. In Herrmann J, editor. *Clinical Cardio-Oncology.*; 2016. p. 15-38.
29. Methotrexate [DrugBank [base de datos en Internet]]. [cited 2019 January 25. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>].
30. Kohen A. Dihydrofolate reductase as a model for studies of enzyme dynamics and catalysis. *F1000 Faculty Rev.* 2015; 17(4): p. 1-9.
31. Zamarripa K, Mejía J. Retraso en la eliminación de metotrexato en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Mex Pediatr.* 2017; 84(6): p. 245-247.
32. Physicians Desk Reference. In Medical Economics Co. 56th ed.; 2002.
33. Parker W. Enzymology of Purine and Pyrimidine Antimetabolites Used in the Treatment of Cancer. *Chem Rev.* 2009; 109(7): p. 2880-2893.
34. Doxorubicin [DrugBank [base de datos en Internet]]. [cited 2019 January 25. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00997>].
35. Gewirtz D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol.* 1999; 57: p. 727-741.
36. 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): p. 185-229.

37. Dougherty L, Bailey C. Cancer nursing: Care in context Ltd BS, editor. Oxford; 2001.
38. Rendón H, Tamayo G, Covarrubias G. Ventana de esteroide en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2017; 34(2): p. 82-89.
39. Guías para el tratamiento contra el cáncer infantil HIMFG. [Online].; 2012. Available from: <http://himfg.com.mx/index.html>.
40. Artículo 222 Bis, Ley General de Salud México, D.F. : Diario Oficial de la Federación; 22 de noviembre del 2012.
41. Solidoro A. Apuntes de cancerología Perú: Fundacion Peruana de cáncer; 2005.
42. NOM-220-SSA1-2012 NOM. Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, México D.F., 23 de septiembre de 2016..
43. ICH Harmonised Tripartite Guideline. , Pharmacovigilance Planning E2E; 2004.
44. Mehta D, Ryan R, Hogerzeil. Formulario modelo de la OMS 2004 : Basado en la 13a. Lista Modelo de medicamentos esenciales 2003. ; 2004.
45. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 3.0. National Cancer Institute; 2006.
46. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro M, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Safety. 2009; 32(1): p. 19-31.
47. Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. Año 2007. Revista Electrónica de Biomedicina. 2009; 2: p. 20-29.
48. Pascuzzo C. Farmacología Básica. Reacciones Adversas Medicamentosas. Venezuela: Pascuzzo-Lima; 2008.
49. Ross C, Visscher H, Rassekh S, Castro-Pastrana L, Shereck E, Carleton B, et al. Pharmacogenomics of serious adverse drug reactions in pediatric oncology. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2011; 18: p. 134-151.
50. Ganz P. Survivorship: Adult Cancer Survivors. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2009; 36(4): p. 721–741.

51. Jimenez C, Castelán O, Rivas R, Jiménez R, Medina A, Clark P, et al. Cisplatin Nephrotoxicity and Longitudinal Growth in Children With Solid Tumors: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015; 94(34): p. 1-7.
52. Blasco A, Caballero C. Sociedad Española de Oncología Médica. [Online].; 2013 [cited 2019 June 12. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>.
53. Woo J, Sun H, Sik B, Yeon S, Jung Y, Hee S, et al. Increasing and Worsening Late Effects in Childhood Cancer Survivors during Follow-up. *J Korean Med Sci*. 2013; 28(5): p. 755–762.
54. Ansari S, Ali A, Ziaie S, Vossough P. Late Effects in Survivors of Infant Leukemia in Single Center. *Archives of Disease in Childhood*. 2012; 97(Suppl 2): p. A221-A221.
55. Morales R. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud*. 2018; 10(1): p. 68-77.
56. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Epidemiología Clínica: Aspectos fundamentales*. 2nd ed.: Masson – Williams & Wilkins; 1998.
57. López S, Garrido M, Hernández M. Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica. *Salud Pública de México*. 2000 marzo-abril.
58. Álvarez H, Pérez E. Causalidad en medicina. *Gac Méd Méx*. 2004; 140(4).
59. Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2): p. 239-245.
60. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. In.: Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento técnico No. 5; Washington DC:OPS. 2010.
61. Velásquez C, González M, Berrouet M, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016; 23(2): p. 104-111.
62. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Interna*. ; 35(2): p. 37-47.

63. Huelves M, Motilla T, Salsamendi E, Blasco A, Jara E, Provencio M. Recomendaciones básicas para pacientes (GEPAC) GEdPcC, editor. Madrid; 2010.
64. Vargas J, Castelán O, Estrada M, Betanzos Y, Rivas R. Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016; 54(3): p. 404-408.
65. Azcona C, Garraus M, Sierrasesúmaga L. Repercusión del tratamiento antitumoral en la masa ósea, de niños y adolescentes supervivientes de cáncer. Revista Española de Endocrinología Pediátrica. 2011; 2(SupplCongSEEP): p. 37-41.
66. Castilla M. Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2014; 71(3): p. 135-136.
67. Atkinson S, Halton J, Bradley C, Wu B, Barr R. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. Int J Cancer Suppl. 1998 Nov;; p. 35-39.
68. Schwartz C, Hobbie W, Constine L, Ruccione K. Survivors of Childhood and Adolescent Cancer EUA: Springer; 2005.
69. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. The Lancet Neurology. 2004; 4(6): p. 349-361.
70. Armenian S, Robinson L. Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. Current opinion in pediatrics. 2013; 25(1): p. 16-22.
71. Carmichael M. Drug safety: Double jeopardy. Nature. 2013; 498: p. S14-5.
72. Morales O, Jasso L. La farmacovigilancia en los niños: Tarea por realizar en México. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2009; 66(3): p. 211-212.
73. Muguerza P. Manual de traducción inglés-español de protocolos de ensayos clínicos. 23rd ed. España: Fundación Dr. Antonio Esteve; 2012.
74. Aagard LC, Hansen E. Information about adverse drug reactions reporten in children: a qualitative review of empirical studies. Br J CLin Pharmacol. 2010; 70(4): p. 481-491.
75. Star K, Norén N, Nordin K, Edwards I. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide. Drug Safety. 2011; 34(5): p. 1045-1054.

76. Detournay B, Fagnani F, Pouyane P, Haramburu F, Bégau B, Welsch M, et al. Coût des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. *Thérapie*. 2000; 55: p. 137-139.
77. Ottervanger J, Valkenburg H, Grobbee D, Stricker B. Differences in perceived and presented adverse drug reactions in general practice. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(9): p. 795-799.
78. Phillips S, Padgett L, Leisenring W, Stratton K, Bishop K, Krull K, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015; 24(4): p. 653-663.
79. de Moor J, Mariotto A, Parry C, Alfano C, Padgett L, Kent E, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(4): p. 561-570.
80. Aronson J, Edwards I. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356(9237): p. 1255-1259.
81. Lobert S, Vulevic B, Correia J. Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine. *Biochemistry*. 1996; 35(21): p. 6806-6814.
82. Boyette-Davis J, Walters E, Dougherty P. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*. 2015; 5(4): p. 285-296.
83. Mora E, Smith E, Donohoe C, Hertz D. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res*. 2016; 6(11): p. 2416-2430.
84. Antoine J, Camdessanche J. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *The Lancet Neurology*. 2007 Jun; 1: p. 75-86.
85. Hartman A, van den Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer*. 2006; 106(6): p. 1395-1401.
86. Hutchinson R, Gaynon P, Sather H, Bertolone S, Cooper H, Tannous R, et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003; 21(9): p. 1790-1797.

87. Gilchrist L, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support Care Cancer*. 2014; 22: p. 359–366.
88. Lavoie-Smith E, Cohen J, Pett M, Beck S. The validity of neuropathy and neuropathic pain measures in patients with cancer receiving taxanes and platinums. *Oncology nursing forum*. 2011; 38(2): p. 133-142.
89. Harila-Saari A, Vainionpaa L, Kovala T, Tolonen E, Lanning B. Nerve lesions after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1998; 82: p. 200-207.
90. Campos D, Kimiko R. Neuropatías Periféricas Dolorosas. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61(5): p. 351-360.
91. Naini A, Harandi A, Khanbabapour S, Shahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2007; 18(3): p. 378-381.
92. Kimura J. Principles of Nerve Conduction Studies. In Kimura J. *Polyneuropathies: Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and Practice*. Philadelphia: FA Davis; 1989. p. 462-481.
93. Maytal J, Grossman R, Yusuf F, Shende A, Karayalycin G, Lanzkowsky P, et al. Prognosis and Treatment of seizures in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Epilepsia*. 1995; 36: p. 831-836.
94. Rees M, Rodgers G. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thrombosis research*. 1993; 71(5): p. 337-359.
95. Khan R, Marshman K, Mulhern R. Atonic seizures in survivors of childhood cancer. *Journal of child neurology*. 2003; 18(6): p. 397-400.
96. ISMP. *ISMP Guidelines for Optimizing Safe Subcutaneous Insulin Use in Adults*; 2017.
97. Urquiza G, Arteaga R. Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides. *Rev. Med La Paz*. 2017; 23(1): p. 60-68.

98. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med.* 2002; 17: p. 717-720.
99. Gulliford M, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006; 29: p. 2728-2729.
100. Saigí I, Pérez A. Hiperglicemia inducida por corticoides. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología.* 2011; 12(3): p. 83-90.
101. Nakajima A, Doki K, Homma M, Sagae T, Saito R, Ito S, et al. Investigation of glucocorticoid-induced side effect in patients with autoimmune disease (in Japanese). *Yakugai Zassi.* 2009; 129: p. 445-450.
102. Conn H, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994; 236(6): p. 619-632.
103. Gurwitz J, Bohn R, Glynn R, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and risk for initiation of hypoglycaemic therapy. *Arch Intern Med.* 1994; 154: p. 97-101.
104. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009; 15: p. 469-474.
105. Benfield T, Jensen J, Nordestgaard B. Influence of diabetes and hyperglycemia on infectious disease hospitalization and outcome. *Diabetología.* 2007; 50: p. 549-554.
106. Holmqvist A, Olsen J, Andersen K, de Fine Licht S, Hjorth L, Garwicz S, et al. Adult life after childhood cancer in Scandinavia: diabetes mellitus following treatment for cancer in childhood. *European journal of cancer.* 2014; 50(6): p. 1169-1175.
107. De Fronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care.* 1991; 14(3): p. 173-194.
108. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation.* 2009; 120(16): p. 1640-1645.

109. Lizarzuburu J. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med.* 2013; 74(4): p. 315-320.
110. Lydon J. Nephrotoxicity of cancer treatment. *Oncology nursing forum.* 1986; 13(2): p. 68-77.
111. DAVA Pharmaceuticals, Inc. Methotrexate sodium.. [Online].; 2009 [cited 2019 May 12. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/008085s063lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/008085s063lbl.pdf).
112. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1986; 8(5): p. 368-379.
113. Filipski K, Mathijssen R, Mikkelsen T, Schinkel A, Sparreboom A. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(4): p. 396-402.
114. Hjelle L, Gundersen P, Oldenburg J, Brydøy M, Tandstad T, Wilsgaard T, et al. Long-term platinum retention after platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors: a 20-year follow-up study. *Anticancer Res.* 2015; 35(3): p. 1619-1625.
115. Cameron A, Touyz R, Lang N. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol.* 2016; 32(7): p. 852-862.
116. van Waas M, Neggers S, van der Lelij A, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2010; 32(3): p. 171-179.
117. Massimino M, Gandola L, Seregni E, Bongarzone I, Morosi C, Collini P. Thyroid iatrogenic sequelae after the treatment of pediatric cancer. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine.* 2009; 53(5): p. 526-535.
118. Kremer J, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis and rheumatism.* 1986; 29(7): p. 832-835.

119. Patel V, Sanyal A. Drug-induced steatohepatitis. *Clinics in liver disease*. 2013; 17(4): p. 533-546.
120. Whiting-O'Keefe Q, Fye K, Sack K. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 1991; 90(6): p. 711-716.
121. Dorantes E, Zapata M, Miranda A, Medina A, Reyes A, Peña H, et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* ; 69(3): p. 190-196.
122. Tonorezos E, Hudson M, Edgar A, Kremer L, Sklar K, Wallace W, et al. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015; 3(7): p. 545-555.
123. Ross J, Oeffinger K, Davies S, Mertens A, Langer E, Kiffmeyer W, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(17): p. 3558-3562.
124. Du Toit D, Heydenrych J, Smit B, Zuurmond T, Louw G, Laker L, et al. The effect of ionizing radiation on the primate pancreas: An endocrine and morphologic study. *J Surg Oncol*. 1987; 34: p. 43–52.
125. Sarri Y, Conill C, Verger E, Tomas C, Gomis R. Effects of single dose irradiation on pancreatic beta-cell function. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1991; 22(2): p. 143-144.
126. Zwieler J, Lassl C, Hippe B, Pointner A, Switzeny Q, Remely M. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS One*. 2011; 6(12): p. e28654.
127. OMS. Obesidad y Sobrepeso. [Online].; 2017 [cited 2019 May 12. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
128. Sharma M, Sagar B, Wang S, White AJ. High frequency of serious infections in patients with panhypopituitarism: a case-control study. *Clinical infectious diseases*. 2001; 32(1): p. 153-158.

129. Álvarez P, Isidro M, Cordido M, Cordido F. Fisterra. [Online].; 2016 [cited 2019 May 15]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipopituitarismo/>.
130. Bates A, Van't Hoff W, Jones P, Clayton R. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3): p. 1169-1172.
131. Rosen T, Bengtsson B. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990; 336: p. 285-288.
132. Patel S, Katz E, Richardson R, Rimmer M, Kilian S. Cognitive and problem solving training in children with cancer: a pilot project. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2009; 31(9): p. 670-677.
133. Martínez M, Garaizar C, García A. Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica.* 2008;: p. 203-209.
134. Álvarez J, Scully R, Miller T, Armstrong F, Constine L, Friedman D, et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Current opinion in pediatrics.* 2007; 19(1): p. 23-31.
135. García A, Galindo K, Morales M, León P. Farmacovigilancia hospitalaria. *Revista Cubana de Oftalmología.* 2016; 29(4): p. 688-695.
136. Krull K, Khan R, Ness K, Ledet D, Zhu L, Pui C, et al. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in long-term survivors of childhood leukemia. *Pediatric blood & cancer.* 2011; 57(7): p. 1191-1196.
137. Parsay S, Mossavi A, Arabgol F, Kiomarcy A. Intellectual and behavioral impairment after chemotherapy and radiotherapy among children with cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(5): p. 1329-1332.
138. Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy.* 2003; 49(1-2): p. 92-104.
139. Coradini P, Cigana M, Selistre S, Rosito L, Brunetto A. Ototoxicity From Cisplatin Therapy in Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29(6): p. 355–360.
140. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety.* 2008; 31(1): p. 21-37.

