



Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Maestría en Ciencias Farmacéuticas

Línea de investigación:  
Farmacia social-farmacovigilancia

**Estudio de Farmacovigilancia intensiva en alteraciones óseas en pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer y que recibieron quimioterapia: cohorte multicéntrica prospectiva.**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

Presenta:

Q.F.B. JEANNETTE HERNÁNDEZ GALVÁN

matrícula 2161800560

Conformación del Comité Tutorial:

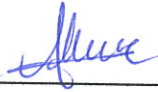
M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares; UAM-Xochimilco

D. en C. Rodolfo Rivas Ruiz, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

D. en C. Osvaldo Daniel Castelán Martínez. FES ZARAGOZA UNAM.

DICIEMBRE 2019

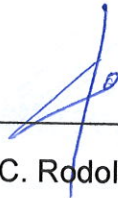
Vo. Bo. COMITÉ TUTORIAL



---

Cotutor: M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares

UAM-Xochimilco



---

Cotutor: D. en C. Rodolfo Rivas Ruiz

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.\*



---

Asesor: D. en C. Osvaldo Daniel Castelán Martínez.

FES ZARAGOZA UNAM.



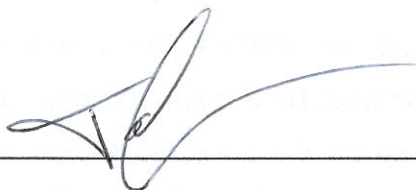
---

QFB. Jeannette Hernández Galván

Matrícula 2161800560

DICIEMBRE 2019

**Vo. Bo. Jurado de Examen de grado**



---

Dr. en C. Juan Osvaldo Talavera Piña

Centro Médico ABC, Jefe de Enseñanza e Investigación

Presidente

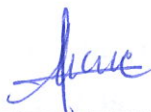


---

M. en C. María del Rosario Fernández Plata

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Jefa de  
Departamento de Epidemiología y Estadística

Vocal



---

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares

Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Profesor asociado "D"

Secretaria



---

QFB. Jeannette Hernández Galván

Matrícula 2161800560

DICIEMBRE 2019

## Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha comprendido la importancia de vigilar la seguridad de los medicamentos, particularmente en los hospitales, por ello en 1969 estableció la *Farmacovigilancia (FV)*, recomendando a los Estados miembros, establecer un conjunto de procedimientos de detección, notificación, registro y evaluación de las reacciones adversas para determinar su incidencia, gravedad y relación de causalidad con la forma de dosificación de un medicamento<sup>1</sup>. Dentro de los métodos de FV encontramos la *Farmacovigilancia Intensiva (FVi)*<sup>2,3</sup>.

Siguiendo con esta recomendación en los hospitales Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HPCMN-Siglo XXI) se llevó a cabo el seguimiento de pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer de 1 a 18 años durante 18 meses, para la detección de una posible reacción adversa a medicamento (RAM) asociada al tratamiento antineoplásico administrado por tipo de cáncer: tumores sólidos y neoplasias hematológicas<sup>4,5</sup>. Se sabe que la osteoporosis (OP) es una RAM que se puede presentar a largo plazo después de un tratamiento quimioterapéutico debido a que puede actuar a nivel de los osteoblastos y afectar al adecuado crecimiento óseo<sup>6</sup>. Para la medición de la masa ósea se empleó el ultrasonido cuantitativo (QUS) óseo Sunlight MiniOmni y siguiendo la Guía de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica 2013 (ISCD, de sus siglas en inglés) para niños y adolescentes se extrapolaron los criterios de la OMS en puntuaciones “Zcore” que representa la masa ósea ajustada a tamaño corporal, edad y sexo<sup>7</sup>. Estableciéndose como Baja Masa Ósea (BMO) de acuerdo con la edad cronológica  $Zscore \leq -1$ . En el estudio participaron 222 pacientes pediátrico que cumplieron con los criterios de inclusión: HPCMN 65 (29%) y HIMFG 157 (71%), predominando el género masculino con 131 (59%). Los diagnósticos iniciales de la población se agruparon en dos tipos: neoplasias hematológicas 136 (61%) y Tumores sólidos 86 (39%). Para analizar la RAM se dicotomizó la variable Z score en dos grupos:  $Z score \leq -1$  (RAM ósea presente) y  $Zscore \geq -1$  (RAM ósea

ausente), la determinación se realizó en el hueso radio (hueso más grande de los dos huesos del antebrazo) y el hueso tibia (es el hueso más fuerte de carga del cuerpo) y que son los más expuestos a fracturas en los niños.

Al comparar las RAM óseas entre pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas contra aquellos con tumores sólidos, se comprobó la hipótesis de que éstos últimos presentan menos RAM que los de neoplasias hematológicas para el caso de tibia. Obtuvimos que el 64.2% de los niños con neoplasias hematológicas presentan RAM ósea en tibia y 35.8% para tumores sólidos ( $P=0.725$ ) [OR= 0.906 (0.521-1.574)]. Para el caso de los datos obtenidos en radio para niños con neoplasias hematológicas fue del 43.3% y para tumores sólidos de 56.7% ( $P=0.673$ ) [OR= 1.235 (0.463-3.291)]. Es importante destacar que en ambas extremidades las frecuencias encontradas son considerablemente altas. Al realizar el modelo multivariado (peso, talla, edad y tipo de cáncer), estos factores perdieron significancia por lo tanto concluimos que no encontramos factores de riesgo clínicos asociados a esta RAM.

## Agradecimientos institucionales

Desde que estudie la licenciatura, la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco, significó para mí la oportunidad de poder estudiar y trabajar sin detenerme en mi crecimiento académico. Innovadora en impartir el sistema modular, integrador de áreas de conocimiento me dio las competencias para destacar en el ámbito laboral, ahora me toca agradecerle me permita terminar la maestría en ciencias farmacéuticas. “La UAM- Xochimilco por siempre mi casa de estudios”.

Agradezco a las personas que laboran en los hospitales: Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y Hospital de Pediatría Centro Médico Siglo XXI, así como al Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica por todo el apoyo brindado a esta investigación y por todos los conocimientos compartidos.

## A mis tutores y asesores

Excelentes tutores, pero no solo por su destacable experiencia y trayectoria profesional, sino también por su gran calidad humana.

Al Dr. Rodolfo Rivas Ruiz gracias por toda su paciencia al explicarme una y otra vez hasta asimilar el conocimiento, es usted un ejemplo de tenacidad, constancia, entusiasmo y espíritu de equipo.

A la M en C. Alma E. Ibarra Cázares gracias por este tiempo de acompañamiento tutorial, la respeto, por ocuparse por mi formación integral y enviarme a los diversos, gracias a su confianza, comprensión, escucha empática y experiencias compartidas.

Al Dr. Martín Gómez Hernández por el apoyo, paciencia, gracias por confiar en mí desde el inicio de este proceso y por motivarme hasta alcanzar la meta.

A la Dra. Norma Angélica Noguez Méndez por todas sus enseñanzas a lo largo de la maestría y por sus conocimientos y guía para a la revisión de este trabajo; es usted un ejemplo de docencia empática, apoyo solidario y compromiso hacia sus alumnos, gracias por todo, mi admiración y respeto.

## A los miembros de jurado

Dr. en C. Juan Osvaldo Talavera Piña por el tiempo dedicado en la revisión y aportaciones para la mejora de este trabajo, los admiro mucho, es un honor ser evaluada por usted.

M. en C. María del Rosario Fernández Plata tengo tanto que agradecerle, admiro su calidad como docente, su compromiso, ética y profesionalismo al revisar esta tesis, gracias por todas sus enseñanzas, es usted para mí un gran ser humano.

## Agradecimientos personales

Agradezco desde mi Alma a mis hijos por todos estos años que me regalaron de su tiempo para poder dedicarme a estudiar.

Hijo Axel eres mi leal y amoroso compañero de victorias y fracasos, eres quien me impulsa a superarme.

Hija Itzayan mi maestra, mi alegría, mi fuerza, mi faro que me indica por donde seguir navegando.

Agradezco a mi madre Aurora Galván Contreras, a mi hermano Josué David Hernández, a mi abue Epifanía Contreras por su amor, tolerancia y porque muchos días pararon sus actividades por venir a ayudarme a realizar las mías. Gracias por todo lo me dan.

Agradezco a mi esposo Rogelio Olivarez Romero por su apoyo incondicional, compañía, tolerancia y trabajo en equipo.

Agradezco a mi familia Catalina Romero, Elia Olivares y Charlotte Pedro Olivares por la amistad, escucha, compañía y apoyo incondicional.



## Contenido

Resumen .....	4
Índice de tablas .....	11
Definiciones .....	13
Introducción .....	17
<b>CAPITULO I Marco teórico .....</b>	<b>19</b>
1.1    Antecedentes de la Farmacovigilancia en México .....	19
1.2    Nacimiento de la Norma Oficial Mexicana 220 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia .....	20
1.3    Definición de Farmacovigilancia .....	21
1.4    Principales objetivos de la Farmacovigilancia .....	22
1.5    Métodos en Farmacovigilancia .....	23
1.5.1    Estudios clínicos .....	23
1.5.2    Actividades de la Farmacovigilancia .....	23
1.5.3    Sistemas de la farmacovigilancia .....	24
1.5.4    Tipos de diseños de investigación aplicables a farmacovigilancia .....	28
1.6    Importancia de hacer farmacovigilancia y quienes participan .....	31
1.7    Marco legal de la Farmacovigilancia en México .....	32
1.8    Epidemiología del Cáncer infantil en México y su panorama internacional .....	34
1.9    Tratamiento con antineoplásicos en cáncer infantil .....	36
1.9.1    Quimioterapia, generalidades y mecanismos de acción .....	36
1.10    Reacciones Adversas a los medicamentos en niños con cáncer .....	40
1.11    RAM que se presentan sobre la M.O. por el uso de tratamientos oncológicos .....	42
1.12    Osteoporosis inducida por fármacos .....	44
1.12.1    Definición general de osteoporosis .....	44
1.12.2    Definición de osteoporosis en niños .....	46
1.12.3    Generalidades de la osteoporosis .....	46
1.12.4    Diagnóstico de la osteoporosis en niños y adolescentes .....	48
1.13    Componentes de la masa ósea .....	49
1.14    Método para la medición de masa ósea (QUS) .....	51
1.14.1    Fundamento ultrasonido cuantitativo (QUS) .....	51
1.14.2    Calibración ultrasonido cuantitativo (QUS) .....	52
1.14.3    Tipo de mediciones ultrasonido cuantitativo (QUS) .....	53
1.14.4    La ventaja principal del QUS MiniOmni .....	54

<b>Capítulo II Planteamiento del problema y Objetivos</b> .....	55
Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	55
Objetivo general: .....	56
Objetivo específicos:.....	56
Hipótesis .....	57
<b>Capítulo III Metodología</b> .....	58
3.1 Materiales y Métodos, Pacientes.....	58
3.2 Definición de variables dependientes de QUS Sunlight MiniOmni .....	59
3.3 Criterios de inclusión para la selección de pacientes pediátricos.....	60
3.4 Criterios exclusión para los pacientes pediátricos. ....	60
3.5 Diseño y universo de estudio.....	61
3.6 Aspectos éticos .....	62
3.7 Logística del estudio. ....	62
3.8 Cálculo de tamaño de muestra para la diferencia de proporciones: .....	63
3.9 Análisis estadístico: .....	64
<b>Capítulo IV Resultados</b> .....	65
4.1 Características demográficas y clínicas de la población en estudio. ....	65
4.2 Características de los sujetos de estudio de acuerdo con el tipo de tumor .....	68
4.3 Identificar si existen asociaciones significativas en las variables de interés. ....	72
<b>Capítulo V Discusión</b> .....	74
<b>Capítulo VI Conclusión</b> .....	76
<b>Capítulo VII Prospectivas del trabajo</b> .....	77
<b>Anexos</b> .....	78
Anexo 1 Hoja de asentimiento informado .....	78
Anexo 2 Hoja de consentimiento informado .....	79
Anexo 3 Procedimiento Normalizado de Operación para el uso y calibración del QUS Sunlight MiniOmni y la serie Sunlight Omnisense, marca BeamMed. ....	81
Anexo 4 Cuestionario anual de salud niño/adolescente sobreviviente de cáncer infantil. .....	92
Referencias.....	96

## Índice de figuras

Figura 1 Tipos de estudios clínicos utilizados en Farmacovigilancia. ....	23
Figura 2 Tipos de actividades en farmacovigilancia. ....	24
Figura 3 Sistemas de farmacovigilancia. ....	26
Figura 4 Sistema de farmacovigilancia intensiva. ....	27
Figura 5 Diseño de investigación clínica ....	30
Figura 6 Marco legal de la farmacovigilancia en México. ....	33
Figura 7 Número de casos nuevos de cáncer en México en el 2018. ....	34
Figura 8 Supervivencia a 5 años por tipo de neoplasia (ICCC3), periodo 2008-2014 en México. ....	36
Figura 9 Principales factores que generan osteoporosis. ....	48
Figura 10 Orientación diagnóstica de la osteoporosis infantil. ....	49
Figura 11 Tipos de medición con el equipo QUS. ....	53
Figura 12 Equipo QUS Sunlight MiniOmni y sus aditamentos. ....	53
Figura 13 Modelo base para el fenómeno de causalidad. ....	61
Figura 14 Gráficos de frecuencias de las RAM ósea para tibia y radio de los pacientes de la población estudiada ....	67
Figura 15 Gráficos de frecuencias de la variable RAM ósea en radio dicotómica género y tipo de tumor. ....	70
Figura 16 Gráfica de frecuencias para la RAM ósea en tibia dicotómica, género y tipo de tumor. ....	71

## Índice de tablas

Tabla 1 Diseño de investigación según el enfoque metodológico ....	30
Tabla 2 Medicamentos oncologicos para neoplasias hematológicas y sus mecanismos de acción, reportados en la IPPA. ....	38
Tabla 3 Medicamentos antineoplásicos para tumores sólidos y sus mecanismos de acción reportados en la IPPA. ....	39
Tabla 4 RAM más comunes reportadas en la literatura en el tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes pediátricos y adultos. ....	41
Tabla 5 Clasificación de la toxicidad en función del momento de aparición en el tratamiento. ....	42
Tabla 6 RAM reportadas en la IPPA que pueden afectar la producción de M.O... 45	
Tabla 7 Medicamentos concomitantes a los tratamientos antineoplásicos y las RAM que ocasionan en el sistema óseo. ....	46
Tabla 8 Variables empleadas en el análisis estadístico. ....	59
Tabla 9 Características demográficas de los pacientes de población estudiada. .	66
Tabla 10 Características clínicas de los pacientes de la población estudiada. ....	66
Tabla 11 Análisis bivariado para tibia y radio & tipo de tumor. ....	69
Tabla 12 Modelo de regresión múltiple logística y regresión lineal. ....	73

## ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMFv	Asociación Mexicana de Farmacovigilancia
BMD	Densidad Mineral Ósea.
BPFv	Buenas Prácticas de Farmacovigilancia
CC	Cardiopatías Congénitas
CE	Centros Estatales
CENSIA	Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia
CI	Centro Institucionales
CMNSXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
COMOP	Comité Mexicano para la Osteoporosis
DMO	Densidad Mineral Ósea
DS	Desviación Estándar
DEXA	Densitometría dual por rayos X
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FV	Farmacovigilancia
FVa	Farmacovigilancia activa
FVi	Farmacovigilancia intensiva
FVp	Farmacovigilancia pasiva
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
HPCMN	Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congénita.
IC95 del 95%	Intervalo de confianza al 95 %
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IOF	Fundación Internacional de Osteoporosis.
ISCD	Sociedad Internacional de Densitometría Clínica
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
MA	Meta-análisis
MAO	Micro Arquitectura Ósea
MCF	Maestría en Ciencias Farmacéuticas
OMS	Organización Mundial de la Salud
OP	Osteoporosis
OR	Odds Ratio (Cociente de proporción de probabilidades).
PMO	Pico de Masa Ósea
Qct	Tomografía Computada Cuantitativa
QT	Quimioterapia
QUS	Ultrasonido cuantitativo
RAM	Reacción Adversa a los Medicamentos
RAIM	Reacción Adversa Inespecífica a los Medicamentos
RIQ	Rangos Intercuartil
SOS	Velocidad del sonido (Speed of sound)
UMC	Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos Uppsala

## Definiciones.

Las siguientes definiciones son tomadas de la NOM-SSA1-220 2016. Instalación y verificación de la farmacovigilancia en México<sup>8</sup>.

**Actividades adicionales:** se consideran necesarias cuando las de rutina no son suficientes, por ejemplo, de manera enunciativa mas no limitativa, a) programas de farmacovigilancia, b) estudios de farmacovigilancia, c) reporte estimulado, d) vigilancia activa, e) estudios clínicos.

**Actividades de rutina:** aplicables a todos los medicamentos y vacunas que se consideran necesarias para identificar, monitorear y caracterizar los riesgos de los medicamentos y vacunas, por ejemplo, de manera enunciativa mas no limitativa, a) vigilancia pasiva, b) reporte espontáneo, c) series de casos, d) métodos sistemáticos para la evaluación de reportes espontáneos.

**Calidad de la información:** integridad de los datos contenidos en la notificación.

**Cierre de caso:** al estatus en el cual según los procedimientos normalizados de operación de la Unidad de Farmacovigilancia se considera el caso completo o se han realizado los intentos de seguimiento definidos en dichos procedimientos, o cuando el informante se rehúse a aportar más información.

**Información confidencial:** aquella que deba ser clasificada excepcionalmente como reservada de forma temporal por razones de interés público y seguridad nacional o bien, como confidencial, de conformidad con las disposiciones aplicables en materia de transparencia, acceso a la información y de datos personales.

**Estudio clínico:** a cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como estudios experimentales) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere

el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**Estudio clínico finalizado:** es el estudio clínico que ya ha terminado y del cual se cuenta con el reporte final.

**Estudio de farmacovigilancia (cuyo objetivo es la seguridad):** a cualquier estudio clínico relacionado con un medicamento o vacuna autorizada que busca identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, el cual posibilita confirmar el perfil de seguridad del medicamento o vacuna, proponer medidas efectivas y medir su efectividad para la minimización de riesgos. Estos estudios podrán tener un diseño de estudio de tipo intervencional o no.

**Evento adverso (EA):** cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

**Farmacovigilancia:** a 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 los medicamentos y vacunas.

**Farmacovigilancia Intensiva:** la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados<sup>9</sup>.

**Fuente documental:** todo documento relacionado con una notificación, que incluye, pero no se limita: a) un informe de la conversación telefónica o el envío postal inicial del notificador o del responsable de farmacovigilancia, b) formato de aviso de eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y reacciones adversas de medicamentos complementado por el notificador o persona encargada de farmacovigilancia y c) resultados de pruebas complementarias o resúmenes de historias clínicas.

**Informante:** a la persona que aporta información acerca de la Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM), Reacción Adversa a un Medicamento (RAM), Evento Adverso (EA), Eventos Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. En ocasiones el informante puede también ser el notificador.

**Informe de farmacovigilancia:** documento emitido por el CNFV con base en el análisis de toda la información contenida en los Reportes Periódicos de Seguridad, Plan de Manejo de Riesgo, notificaciones de SRAM (sospecha de reacción adversa al medicamento), RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, reportes de seguridad de estudios clínicos e información nacional e internacional relevante.

**Medicamento:** a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**Paciente/Consumidor:** persona que utiliza, recibe o se administra un medicamento o vacuna, tal como un paciente o una persona sana que consume un medicamento o vacuna.

**Plan de farmacovigilancia:** documento en el que se describen las actividades de rutina y en algunos casos actividades adicionales, de acuerdo a las especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna, diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos o vacunas. Este documento forma parte del plan de manejo de riesgos.

**Profesional de la Salud:** personas calificadas, tales como médicos, odontólogos, veterinarios, biólogos, bacteriólogos, enfermeros, trabajadores sociales, químicos, psicólogos, optometristas, ingenieros sanitarios, nutriólogos, dietólogos, patólogos y todo aquel profesional relacionado con las ciencias químico-farmacéuticas y ciencias de la salud humana, que cuenten con títulos profesionales o certificados de especialización que hayan sido legalmente expedidos y registrados por las

autoridades educativas competentes, de conformidad con el artículo 79 de la Ley General de Salud.

**Reacción adversa a un medicamento (RAM):** respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

**Reacción adversa inesperada (RAI):** reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su registro sanitario.

**Responsable de farmacovigilancia:** profesional de la salud capacitado en farmacovigilancia, encargado de coordinar e implementar las actividades en esta materia, quien será el único interlocutor válido ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), de conformidad con la normativa aplicable.

**Señal:** información que surge de la observaciones y experimentos, la cual sugiere una asociación causal potencialmente nueva o un nuevo aspecto de una asociación previamente conocida entre una intervención, la señal encontrada puede ser adversa o benéfica.



## Introducción.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha comprendido la importancia de vigilar la seguridad de los medicamentos, particularmente en los hospitales, por ello en 1969 estableció la vigilancia farmacológica internacional, mejor conocida como *Farmacovigilancia (FV)*, recomendando a los Estados miembros, establecer un conjunto de procedimientos de detección, registro y evaluación de las reacciones adversas para determinar su incidencia, gravedad y relación de causalidad con la forma de dosificación de un medicamento. Dentro de los métodos de FV encontramos la *Farmacovigilancia Intensiva (FVi)*<sup>1</sup>, que se define como: la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento del paciente hospitalizados o ambulatorio<sup>9</sup>.

En el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional siglo XXI (HPCMN-Siglo XXI) desde 1995 las Neoplasias malignas ocupan el primer lugar de ingresos hospitalarios con un 24%, el segundo son los problemas Renales con un 9% y el tercero los padecimientos Neurológicos que ocupan un 8%, siendo las neoplasias las de mayor incidencia<sup>4, 5</sup>.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en su Anuario Estadístico de los Servicios Médicos (2017) reportaron que los servicios con mayor recurrencia son: Psiquiatría y Psicología Infantil (10.2%); Oncología Quimioterapia (8.8%) Nefrología (8.2%) y Alergia e Inmunología (7.7%) del total de la consulta otorgada en Asistencia Médica. En relación con el egreso del mismo año hubo 7,920 egresos, de los cuales 25.8% corresponde a pacientes oncológicos, cifra que revela un incremento de 0.2% en comparación con el año anterior. En segundo lugar, el servicio de Cirugía General, con un 12.3% de los egresos totales. Por otro lado, el servicio de Oncología presentó el mayor número de defunciones con 58, seguido de Neonatología con 35, comportamiento similar al año anterior. La edad de aparición del cáncer en la población pediátrica mexicana fluctúa entre los 2 y 14 años<sup>4, 5</sup>.

Con base en esto, el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional siglo XXI (HPCMN-SXXI) y el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) han abocado sus esfuerzos, en el establecimiento de la FVi en el área oncológica pediátrica, debido a que, en su práctica clínica observaron en algunos casos la incidencia de osteoporosis en los pacientes sobrevivientes al tratamiento con quimioterapia, cuya manifestación podría notificarse como una reacción adversa a medicamento (RAM), pero la falta de información de esta afección en población infantil mexicana, hace relevante llevar a cabo un monitoreo a los pacientes sobrevivientes a cáncer y determinar el número de casos que pudieran manifestar esta RAM.

La osteoporosis (OP) es considerada una enfermedad relacionada con una serie de alteraciones del metabolismo óseo. Actualmente está definida como la pérdida progresiva de masa ósea y un deterioro de la calidad del hueso, lo que conlleva a la rotura y adelgazamiento de la estructura trabecular del hueso y a una mayor fragilidad ósea <sup>6, 10, 11</sup>.

Para hacer la determinación de la masa ósea en pediátricos, se propone el empleo del ultrasonido cuantitativo (QUS) óseo, que es un método diagnóstico relativamente novedoso, pero poco utilizado <sup>12, 13</sup>.

La Fundación Internacional para el estudio de la Osteoporosis (IOF, de sus siglas en inglés) ha definido que el QUS es una buena herramienta de tamizaje en población primaria de alto riesgo, por su alta sensibilidad aún a pesar de su baja especificidad <sup>7, 14, 15</sup>.

El propósito de este trabajo de investigación es comprobar la causalidad del tratamiento oncológico sobre la aparición de la RAM ósea en pacientes pediátricos, así como el establecimiento de planes de FVi para el seguimiento de pacientes que reciben quimioterapia en el HPCMN-Siglo XXI y HIMFG, con la finalidad de determinar su índice de incidencia relacionándolo con el tipo de cáncer (tumor sólido y neoplasia hematológica) y otros parámetros como: peso, talla, edad y género.

# CAPITULO I

## Marco teórico.

### 1.1 Antecedentes de la Farmacovigilancia en México

Varios acontecimientos pusieron de manifiesto la necesidad de contar con un programa internacional para monitorear la seguridad de los medicamentos. En el año de 1968 se crea el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos el cual cuenta actualmente con más de 124 países miembros, entre ellos México<sup>16</sup>.

México comenzó oficialmente las actividades de Farmacovigilancia, en el año de 1989 con el programa de notificación voluntaria de RAM por parte de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos. En el año 2001 tras la creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud (1995-2000), creando el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) quien forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR), que tiene como finalidad recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la FV en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información<sup>17, 18</sup>.

Los laboratorios productores o sus representantes legales tienen la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que comercializan en el país y la Autoridad Reguladora Nacional (COFEPRIS) debe verificar esta garantía, así como establecer políticas, y lineamientos en esta materia, en concordancia con la reglamentación internacional<sup>19</sup>.

## 1.2 Nacimiento de la Norma Oficial Mexicana 220 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia

El nacimiento de la Norma Oficial Mexicana en esta materia se consolida el 15 de noviembre de 2004 con la publicación en el DOF (Diario Oficial de la Federación) de la NOM-220-SSA1-2002.

Los avances que otros países generaron en FV obligaron a la revisión y actualización de la NOM-220-SSA1-2012 del 01 de julio del 2013, se crea el convenio del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario (CCNN-RFS). El 23 de septiembre del 2016 el CCNN-RFS autoriza las actualizaciones de metrología y normalización, como una necesidad de respuesta ante el *Nuevo Modelo Regulatorio en la Industria Farmacéutica*, y el 15 de diciembre del 2016 aprueba el PROY-NOM-220-SSA1-2015, para la actualización de la NOM 220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia<sup>20</sup>.

La COFEPRIS realizó un profundo análisis comparativo internacional del tema, y se decide la homologación e incorporación de conceptos y criterios de certificación de la Joint Commission International, las guías de la EMA (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices/Europe Medicines Agency) y ICH (International Conference on Harmonisation Tripartite Guideline E2A-E2F Pharmacovigilance)<sup>5</sup>, enfocados en la seguridad y bienestar de los pacientes desde un modelo de farmacia hospitalaria; que además de vigilar el uso racional de los medicamentos, también se detecte, analice, registre y notifique cualquier evento adverso al medicamento (EAM) y RAM<sup>2, 18-20</sup>.

Finalmente de todo este esfuerzo es la actual NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia, publicada el miércoles 19 de julio de 2017 y puesta en vigor el 15 de enero del 2018, de la cual se generaron 6 guías para facilitar su aplicación<sup>17-18</sup>. Además el 1 de enero de 2018 COFEPRIS inició su participación formal como miembro pleno del Esquema de Cooperación de

Inspección Farmacéutica (PIC/S de sus siglas en inglés), que agrupa a las agencias reguladoras más importantes del mundo, como un reconocimiento a las tareas de regulación sanitaria diseñadas, implementadas y monitoreadas que ha realizado desde su creación<sup>2, 19</sup>.

A pesar de todos los avances que ha demostrado tener México en FV, aún queda mucho por hacer, hasta lograr consolidar la cultura de *fármaco-vigilar*, ya que en la actualidad, la Industria Químico Farmacéutica y los estudios clínicos, contribuyen con más de la mitad de los reportes de RAM y sospecha de reacción adversa a los medicamentos (SRAM) entre 50% y 19% respectivamente, seguidos de los Centros Estatales (CEF) e Institucionales de FV (CIF) con 17% y 13% respectivamente<sup>17</sup>.

La FV es una herramienta que logra sus mayores aportes de la medicina basada en evidencia (MBE), término que surge en los años 90 como una nueva práctica de la medicina clínica y de enseñanza<sup>8-9</sup>. La FV y la MBE, son las dos nuevas áreas de la Farmacia Hospitalaria (FH), realizando actividades de FVi en búsqueda de RAM para mejorar las decisiones en la farmacoterapia del paciente<sup>21, 22, 23</sup>.

Los profesionales de la salud desde su experiencia, integran sus conocimientos obtenidos a lo largo de años de práctica clínica, de la farmacia clínica y de enfermería, toman en cuenta su entorno dando una interpretación consensuada y basada en datos con evidencia estadísticamente comprobable.

### 1.3 Definición de Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia (FV) es un vocablo francés que, según el profesor Bernard Begaud, describe una disciplina que involucra la detección, evaluación y prevención de los efectos no deseables de los medicamentos<sup>24</sup>.

Existe otra definición, descrita por el Dr. Lawson, como el reconocimiento temprano de las RAM, considerándola parte de la farmacoepidemiología<sup>24</sup>.

En México, la NOM-220 define a la FV como 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 los medicamentos y vacunas<sup>8</sup>.

La definición propuesta por la OMS: como ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con ellos<sup>16</sup>.

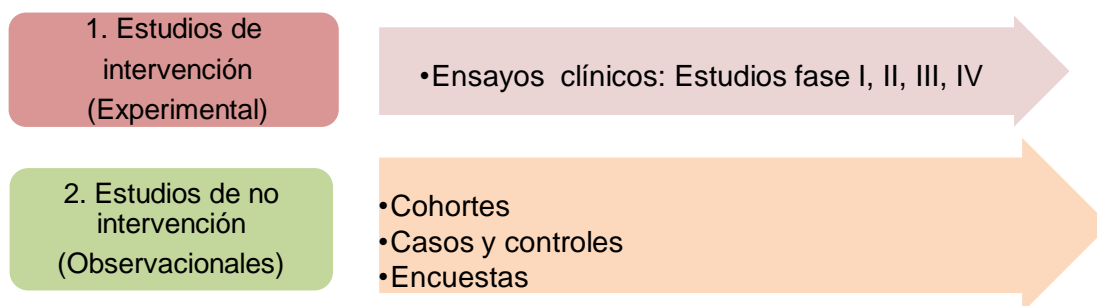
#### 1.4 Principales objetivos de la Farmacovigilancia

- 1) Detección temprana de las RAM e interacciones desconocidas originadas por el uso del medicamento
- 2) Detección de la frecuencia de una RAM o interacción desconocida.
- 3) Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos de acción de una RAM.
- 4) Evaluar los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo pre y post-comercialización
- 5) Recolección de las notificaciones y comprobación de la misma, para mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos.
- 6) Contribuir a la protección de la salud de los pacientes
- 7) Promover el uso seguro de medicamentos <sup>2, 25</sup>.

## 1.5 Métodos en Farmacovigilancia

### 1.5.1 Estudios clínicos

Cuando el medicamento aún no es registrado ante la autoridad sanitaria y se encuentra bajo el control de la industria farmacéutica que le fabrica, es monitoreado y evaluado mediante estudios clínicos (EC). La NOM-220 los define como todo tipo de investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un producto en investigación e identificar cualquier RAM o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación dividiéndose en dos tipos<sup>8</sup>, ver la fig.1.



**Figura 1 Tipos de estudios clínicos utilizados en Farmacovigilancia.**

Elaboración propia, Fuente .Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia

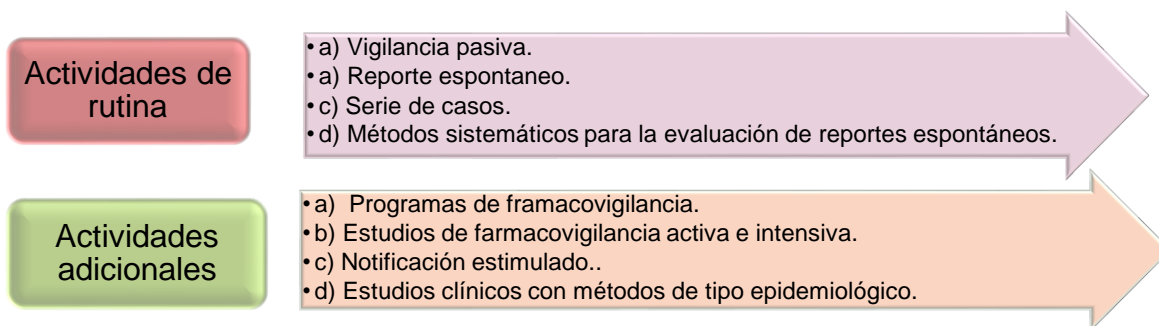
La etapa de pre-comercialización tiene la finalidad de crear el perfil de seguridad de cada medicamento (IPPA). Este tipo de estudios tiene la limitación de llevarse a cabo en poblaciones pequeñas de voluntarios, generalmente sanos o pacientes con una sola enfermedad y sin tratamientos concomitantes; por periodos cortos de tiempo.

### 1.5.2 Actividades de la Farmacovigilancia.

En todas las especialidades médicas es importante tener planes de FV, sin embargo, algunos autores mencionan que la FV de agentes antineoplásicos

requiere de programas y planes de constante actualización, debido a que el Área de Oncología es un área dinámica que implica ajustes de esquemas terapéuticos, que necesitan de una alta responsabilidad de reportes y búsqueda de RAM<sup>8, 20-24</sup>.

Para prevenir daños o muerte relacionados con el uso de medicamentos, es necesario extender el trabajo continuo de evaluar el perfil de seguridad a la fase de post-comercialización y dispensación en los diferentes sectores e instituciones de salud. Además, es importante despertar la conciencia de los profesionales de la salud a trabajar en equipo con los pacientes y los familiares de estos, para reportar toda Sospecha de Evento Adverso (SEA) o Sospecha de Reacción Adversa a los Medicamentos (SRAM)<sup>2, 8 17-19</sup>. En respuesta a esta necesidad se crean los planes de FV. La NOM-220 define a los planes de FV como el documento en el que se describen las *actividades de rutina* y en algunos casos *actividades adicionales*, de acuerdo a las especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna, diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos<sup>3, 8</sup> ver fig. 2.



**Figura 2 Tipos de actividades en farmacovigilancia.**

Elaboración propia. Fuente: Organización Panamericana de la Salud. (2010). "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia".

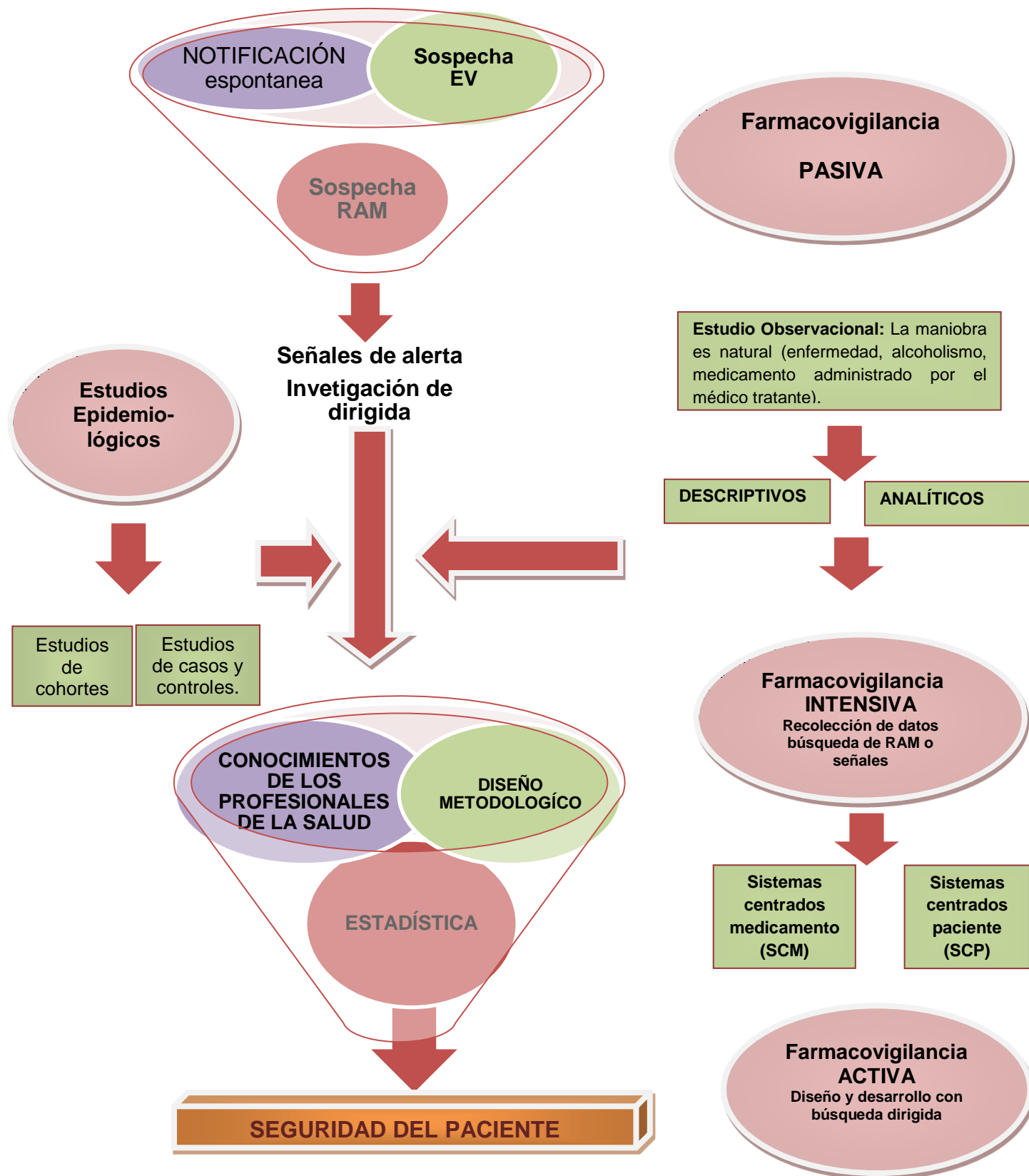
### 1.5.3 Sistemas de la farmacovigilancia

- 1) **Sistema farmacovigilancia pasiva:** se fundamenta en el método primario de la notificación voluntaria o espontánea del paciente, familiares o de los profesionales de la salud. Se basa en la detección e identificación de las



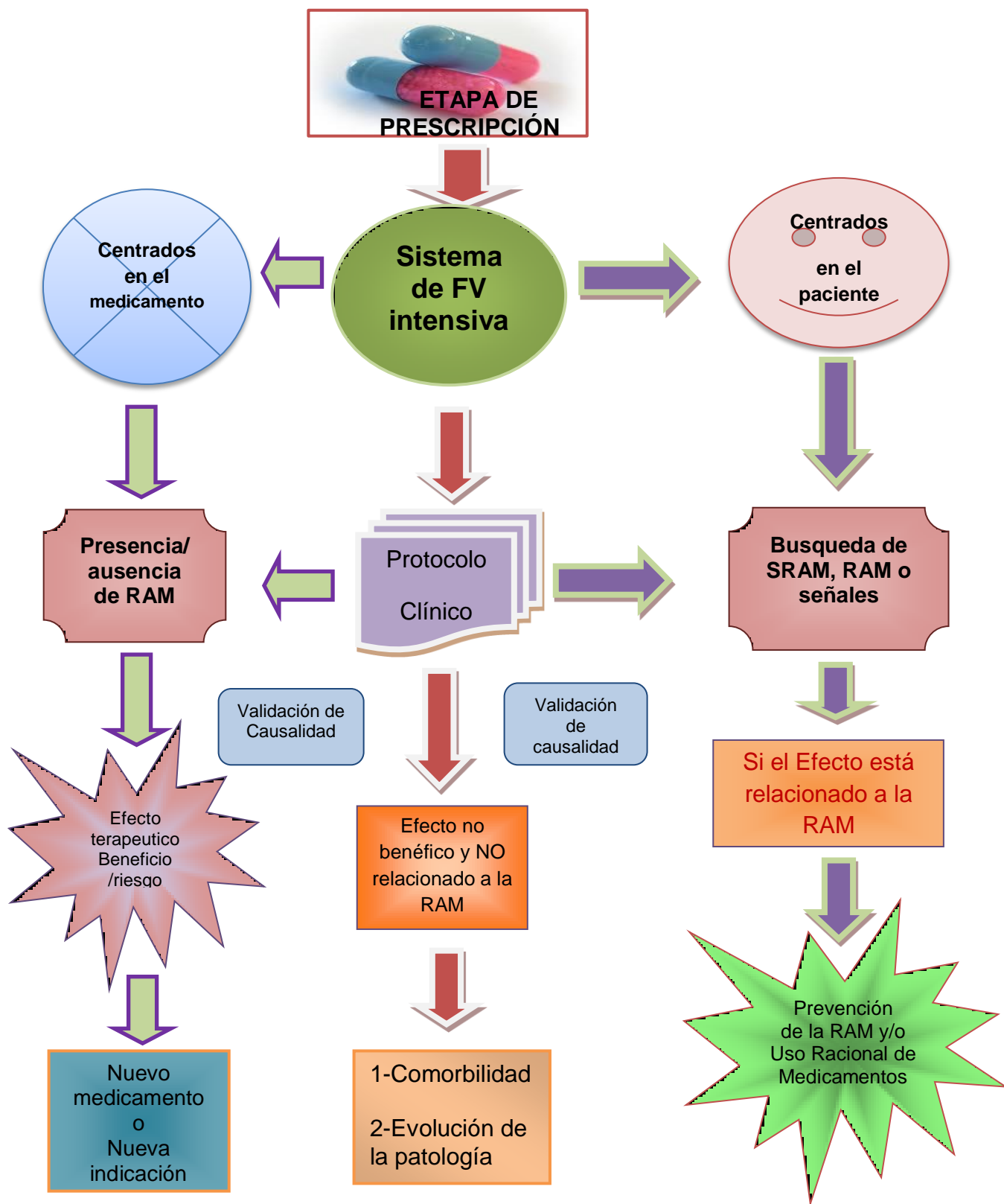
SRAM y el envío de esta información a un organismo que la centraliza, evalúa, clasifica y notifica al CNFV (fig. 3)<sup>25-27</sup>.

- 2) **Sistema farmacovigilancia activa:** se basa en la recolección de reportes de forma dirigida y analizada incluyen el diseño y desarrollo de estudios de utilización y seguridad posteriores a la comercialización que permitan una aproximación más formal a la prevención de riesgos <sup>25-27</sup>.
- 3) **Sistema farmacovigilancia intensiva:** es la vigilancia sistemática de la aparición de la RAM de un principio activo durante la etapa de prescripción. Incluye la recolección de datos completos sobre antecedentes e historia clínica, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados registrados ante un comité de ética. Esta serie de actividades se debe describir en los planes de FV. Los sistemas de FVi son de dos tipos <sup>3, 8, 26</sup>:
  - a) **Sistemas centrados en el medicamento (SCM):** se estudia la RAM de un determinado medicamento o grupo de medicamentos en una población definida de pacientes.
  - b) **Sistemas centrados en el paciente (SCP):** se elige un grupo de pacientes y se registran todos los medicamentos que se les administraron, y cualquier RAM que se produzca o que se sospeche. La elección de los pacientes se realiza al azar o por susceptibilidad genética, tipo de enfermedad, edad, condición social, etc, según el objetivo de investigación (fig. 4)<sup>25-26</sup>.
- 4) **Sistema de estudios epidemiológicos:** tienen la finalidad de comprobar la hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAM y el uso de estos. Estos pueden ser de dos tipos <sup>3, 27</sup>:
  - a) Estudios de cohorte y
  - b) Estudios de casos y controles.



**Figura 3 Sistemas de farmacovigilancia.**

Elaboración propia. Fuente: Organización Panamericana de la Salud. (2010). "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"



**Figura 4 Sistema de farmacovigilancia intensiva.**

Elaboración propia. Fuente: Organización Panamericana de la Salud. (2010). "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia"

#### 1.5.4 Tipos de diseños de investigación aplicables a farmacovigilancia

La investigación clínica, utiliza el método científico para estudiar grupos de sujetos principalmente enfermos con el fin establecer un diagnóstico, estimar un pronóstico e iniciar un tratamiento, siendo estos (ver fig. 5)<sup>28</sup>:

##### 1) Por su enfoque<sup>28</sup>:

- a) **Enfoque arquitectónico:** se basan en la descripción más apegada del suceso real e incluye los estudios de causa-efecto y de proceso.
- b) **Enfoque metodológico:** se caracteriza por jerarquizar la calidad de la información obtenida de los grupos en estudio, incluyen los ensayos clínicos, de cohorte-casos, controles y de encuestas.
- c) **Enfoque por objetivos:** es el de mayor uso por estar basado totalmente en la epidemiología clínica, con el objetivo principal de resolver un problema ya existente en un grupo de personas y son de tres tipos:
  - Estableciendo un diagnóstico (estudio diagnóstico).
  - Estimando un pronóstico (estudio de pronóstico)
  - Iniciar una maniobra terapéutica (ensayo clínico experimental).

##### 2) Por sus características básicas<sup>28</sup>:

###### a) Imposición o no de la maniobra:

- **Estudio experimental:** cuando la maniobra fue impuesta por el investigador.
- **Estudio observacional:** cuando la maniobra es natural (ejemplo una enfermedad), o maniobra impuesta con fines ajenos a la investigación (tabaquismo, alcoholismo, etc.).

###### b) Seguimiento o no del paciente a través del tiempo:

- **Estudio longitudinal:** cuando el paciente es evaluado en alguna de sus características de interés a través del tiempo, más de una ocasión.

Permiten evaluar distintos factores como causantes del cambio del estado basal, con la certeza de la temporalidad de la exposición a ellos.

- **Estudio transversal:** cuando el paciente es evaluado de forma estacionaria, sólo en una ocasión, no existe la certeza de la relación de temporalidad, aun estableciendo asociaciones entre variables.

**c) Direccionalidad en la obtención de la información:**

- **Estudio prolectivo:** cuando la obtención de la información corresponde simultáneamente tanto al estado basal, a la exposición de la maniobra y a la ocurrencia del desenlace en tiempo real.
- **Estudio retrolectivo:** cuando la obtención de la información se realiza una vez que la exposición y el desenlace han ocurrido.

**d) Búsqueda o no de asociación entre dos variables:**

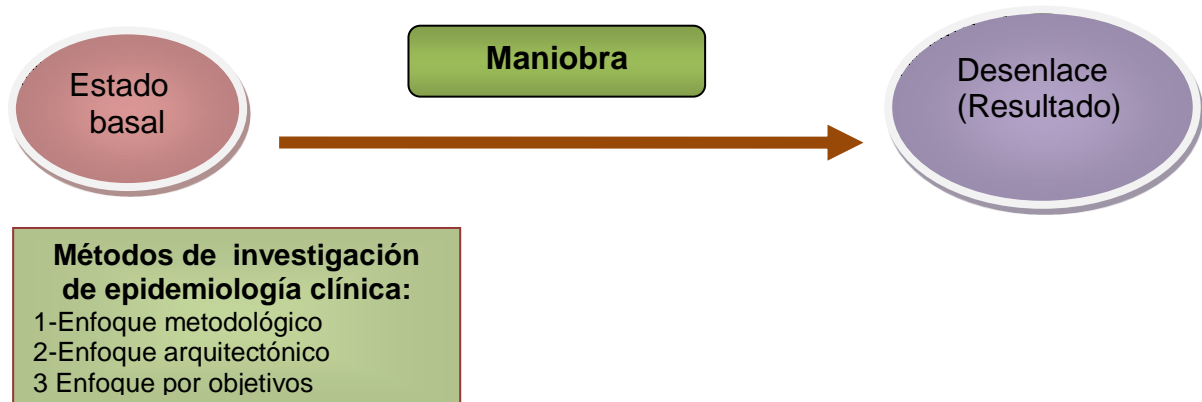
- **Estudio descriptivo:** cuando el objetivo consiste en mostrar el espectro de características del grupo de estudio, con frecuencia los resultados obtenidos son utilizados para fines comparativos<sup>28</sup>.
- **Estudio comparativo:** cuando se busca asociar entre la maniobra y el desenlace, o entre un estándar y la calidad de un producto o procedimiento<sup>12</sup>.
- **Estudios retroprolectivo:** cuando al momento de obtener la información la maniobra ya ocurrió, pero el resultado aún no, por lo tanto, la medición se realiza cuando el evento ocurre<sup>28</sup>.

**e) Medición de la ocurrencia del desenlace.**

La medición de la frecuencia del desenlace se puede realizar de dos formas en base en un diseño metodológico.

- **Incidencia (incidencia acumulada):** es el número de casos nuevos que se presentan en un periodo y población determinada. Es propia de estudios de cohorte y cuando lo que se mide es la mortalidad se le nombra tasa de mortalidad.
- **Prevalencia:** es el número de casos existente en un momento y población determinada. Es propia de estudios transversales, con la excepción de

estudios de casos y controles ya que estos solo son una medición de la ocurrencia de un evento creado artificialmente.



**Figura 5 Diseño de investigación clínica**

Elaboración propia. Fuente: Talavera, J. O. (2013), Rev.Med.Inst.Mex Seguro Soc, 51(1), pag.10-15.

En la tabla 1 se resumen los tipos de diseños de investigación según el enfoque metodológico que podemos emplear en farmacovigilancia y epidemiología clínica<sup>28</sup>.

**Tabla 1 Diseño de investigación según el enfoque metodológico**

DISEÑO EXPERIMENTAL	EXPERIMENTA OBSERVACIONAL	LONGITUDINAL TRANSVERSAL	PROLECTIVO RETROLECTIVO	COMPARATIVO DESCRIPTIVO	MEDICIÓN
Ensayo clínico	Experimental	Observacional	Prolectivo	Comparativo	Incidencia
Cohorte	Observacional	Longitudinal	Prolectivo Retrospectivo	Comparativo	Incidencia
Casos y controles	Observacional	Longitudinal Transversal	Retrolectivo	Comparativo	Prospectivo. Casos y controles
Encuesta	Observacional	Transversal	Retrolectivo	Comparativo descriptivo	Prevalencia

Fuente: Talavera, J. O. (2013). I. Research Designs. Rev Med Inst Mex SeguroSoc, 51(1), S10-S15

## 1.6 Importancia de hacer farmacovigilancia y quienes participan

En México, el sistema de FV es un instrumento gestionado por COFREPRIS, que tiene por objetos principales: 1) Conocer el perfil de seguridad y detectar de forma oportuna problemas potenciales relacionados con el uso de los medicamentos en el territorio nacional. 2) Contribuir a la disminución de las iatrogenias y los gastos de hospitalización. 3) Proponer medidas de salud pública para reducir la frecuencia de estos problemas<sup>25-27</sup>.

La OMS recomienda que cada país debe contar con su propio sistema, debido a que la información de seguridad de los medicamentos puede cambiar de un país a otro por diferencias en la producción, indicaciones terapéuticas, posología, genética/raza, alimentación, ambiente psicosocial tradiciones y/o usos costumbres de cada población<sup>2-3</sup>.

Los participantes del sistema de FV son: el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que cuenta con un subgrupo técnico de FV y Tecnovigilancia (TV), Centros Estatales (CE), Centros Institucionales (CI), Coordinadores Institucionales (ICI), Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria (UFVH) del Sistema Nacional de Salud, Unidades de Farmacovigilancia de la Industria Químico-Farmacéutica (UIQF), Centros de Investigación Clínica (CIC), distribuidores/comercializadores de medicamentos para uso humano, profesionales de la salud, pacientes y consumidores<sup>17-20</sup>.

Los responsables de notificar cualquier tipo de SRAM son todos los profesionales de la salud (Médicos, Químicos Farmacéuticos, Enfermeras, Odontólogos, Nutriólogos; y todo aquel profesional que se encuentre al cuidado de la salud de los pacientes), así como los familiares y el paciente mismo, mediante el llenado de formatos disponible en la página oficial de COFREPRIS<sup>8, 17-20</sup>.

## 1.7 Marco legal de la Farmacovigilancia en México

En México la farmacovigilancia es obligatoria, las bases legales están establecidas en el artículo 58 bis de la Ley General de Salud (fig.6) <sup>29</sup>.

1) **Art. 58 V bis de la Ley General de Salud (DOF Mayo 1997):** Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos.

La operación del programa permanente de farmacovigilancia en México se fundamenta en la Legislación Mexicana vigente, especialmente en lo dispuesto en los siguientes instrumentos jurídicos <sup>19-29</sup> (ver fig.6):

2) **Art. 38 del Reglamento de Insumos para la Salud (DOF Febrero 1998):** Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos.

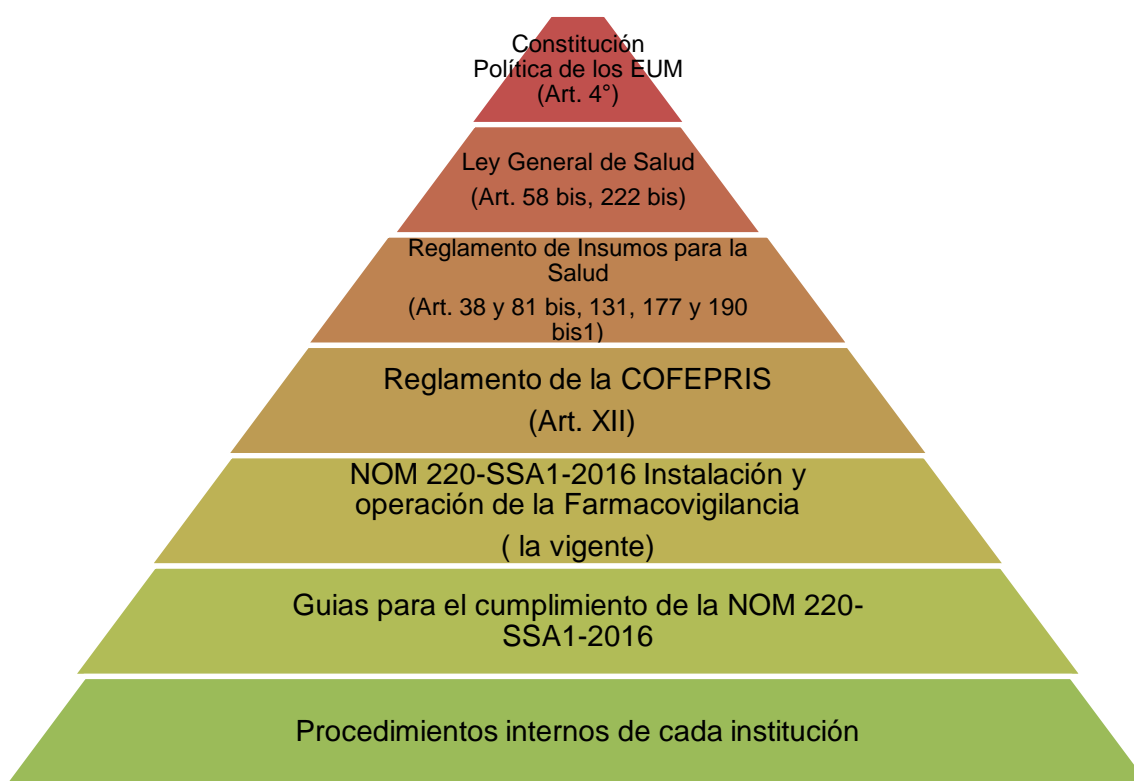
3) **Art. 131 del Reglamento de Insumos para la salud (DOF Abril de 1998):** Podrán importar insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos en la norma correspondiente.

4) **Art. 12 del Reglamento de la COFEPRIS Fracción IX (Abril 2004):** Operar los instrumentos programáticos en materia del programa permanente de farmacovigilancia.



5) NOM-220-SSA1-2012 para la Instalación y operación de la farmacovigilancia (Enero 2012 modificada el Julio 2017 estando vigente la NOM-220-SSA1-2016), la cual se encuentra ya armonizada a los estándares internacionales la EMA e ICH que entró en vigor el 15 de enero 2018<sup>9</sup>.

6) En marzo 2012, se publica el “Acuerdo, en los órganos administrativos donde se indica que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios” delega a la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia la operación del Centro Nacional de Farmacovigilancia, de conformidad con lo establecido en las normas oficiales mexicanas correspondientes y demás disposiciones jurídicas aplicables; así como emitir sus Reglas Internas de Funcionamiento<sup>2-3, 8-9, 30</sup>.

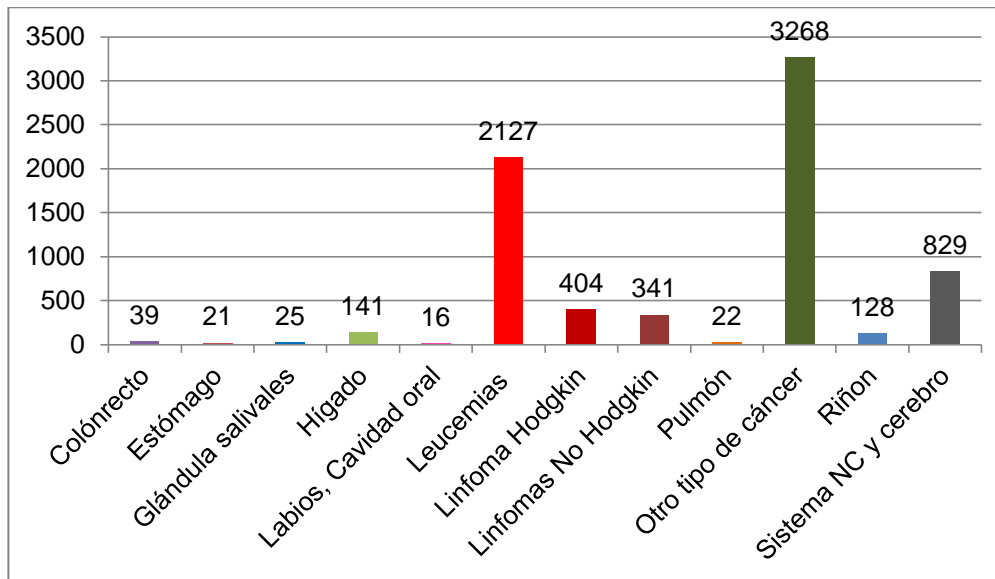


**Figura 6 Marco legal de la farmacovigilancia en México.**

Fuente: M.C. Humberto E. Aguilar Durán, M.S. Lizbeth Medina M ¿Qué es la farmacovigilancia? revista COFEPRIS Protección y salud, México.

## 1.8 Epidemiología del Cáncer infantil en México y su panorama internacional

En México se estima que existen anualmente entre 5 y 6 mil casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, destacando las leucemias que representan el 52% del total de los casos<sup>31</sup>. La Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) publica que México durante el 2018 tuvo 7361 casos nuevos de cáncer de los cuales 2127 fueron de Leucemia, 745 de Linfomas Hodgkin y no Hodgkin (fig. 7)<sup>6</sup>. En el HPCMN Siglo XXI la incidencia de cáncer es del 24%<sup>32, 33</sup> y la edad de aparición de esta enfermedad en su población fluctúa entre los 2 y 14 años<sup>4-5</sup>. La leucemia es la neoplasia hematológica más frecuente (46.1%), seguidas por TSNC (12.0%) y linfomas (10.8%)<sup>34</sup>. El HIMFG en un estudio realizado durante 12 años (1990-2012) se identificaron 3061 casos de cáncer y la de mayor incidencia fue la leucemia mieloide (LMA) (60%)<sup>35, 36</sup>.



**Figura 7 Número de casos nuevos de cáncer en México en el 2018.**

Elaboración propia, Fuente del gráfico: GLOBOCAN 2018 (<http://gco.iarc.fr>), International Agency for Research on Cancer 2019.

El INEGI reportó para el periodo de 2011 a 2016, que dos de cada 100 000 habitantes de 0 a 17 años fallecen anualmente por neoplasias hematológicas, (principalmente leucemia y linfomas), el cáncer de encéfalo y otras partes del sistema nervioso central ocupa el segundo lugar, el tercer lugar es para los

tumores malignos de huesos y cartílagos, seguido de los tumores de tejido linfático. Los tumores de tejidos mesoteliales y tejidos blandos están en el quinto lugar <sup>37, 38, 1</sup>.

Internacionalmente existe la misma tendencia, la OMS en el 2018, reportó que a nivel mundial la incidencia de cáncer en menores de 0-19 años<sup>39</sup> fue de 272,603 de todas las posiciones sociales y etnias <sup>7, 25-27, 40</sup>.

Por otra parte, los avances científicos en los tratamientos oncológicos han logrado que se incremente la tasa de supervivencia en niños con estos padecimientos, en especial en los últimos 10 años<sup>41</sup>. La sobrevida estimada en México de manera general es del 51% al diagnóstico inicial, sin embargo, por tipo de tumor: los linfomas, la retinoblastoma germinal gonadal y los renales registran sobrevivencia hasta del 76%, no así los tumores del Sistema Nervioso Central, los tumores óseos, hepáticos y las leucemias que oscilan entre el 25% y 46%. Para el 2015 el Hospital Pediátrico CMN Siglo XXI del IMSS reporta una sobrevivencia de 55.7% al diagnóstico inicial, ver fig. 8<sup>4-5 7, 10</sup>.

A nivel internacional la sobrevivencia en niños a 5 años al diagnóstico inicial de cáncer es del 56%, entre en los países desarrollados como Estados Unidos e Inglaterra. En los países subdesarrollados permanece constante entre 20 al 50% <sup>37, 42, 43</sup>.

---

<sup>1</sup> 1) Las **neoplasias hematológicas** se clasifican:

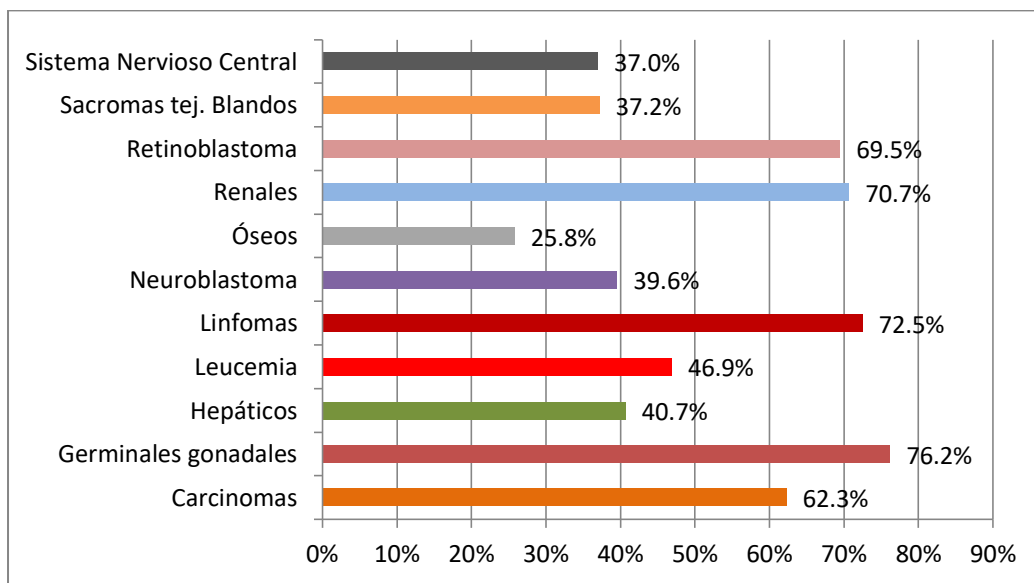
- En función del curso clínico: Leucemias crónicas, Leucemias agudas
- En función del linaje celular afectado: Linaje linfoide: B o T, Linaje mielóide (Neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos: alteraciones cualitativas, Leucemias mieloides agudas o leucemias agudas no linfoblásticas).

• En función del foco primario de alteración: Leucemia (que se originan en la médula ósea, dispersándose desde ahí al torrente sanguíneo) y Linfoma (que se originan en los nódulos linfáticos invadiendo desde ahí la médula ósea y la sangre).

2) Tumores sólidos se clasifican: I. Sarcomas, II. Carcinomas con traslocaciones, III. Carcinomas colorectal, IV. Carcinomas mama.

## 1.9 Tratamiento con antineoplásicos en cáncer infantil.

Existen varios tipos de tratamientos, normalmente la terapia que se administra, se elige de acuerdo con la edad, al sitio donde está el tumor y el estadio cuando fue diagnosticado. Los tratamientos para el cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, trasplante de células madre, terapia hormonal, medicina de precisión en base a la carga genética de cada paciente <sup>44, 45</sup>.



**Figura 8 Supervivencia a 5 años por tipo de neoplasia (ICCC3), periodo 2008-2014 en México.**

Elaboración propia, Fuente del gráfico Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (2018). Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018.

### 1.9.1 Quimioterapia, generalidades y mecanismos de acción.

Los fármacos empleados para el tratamiento de cáncer se les denominan fármacos antineoplásicos u oncológicos.

La quimioterapia con agentes citotóxicos son una de las modalidades terapéuticas más empleadas su objetivo es causar la muerte celular de distintas maneras. Son fármacos que dañan el ácido desoxirribonucleico (ADN)

principalmente dirigidos a las células de acelerada división celular (cuanto más rápido se dividen, más sensibles son al tratamiento), interfieren con la replicación y división celular o inducen la apoptosis celular que compone al tumor con el fin de reducirlo. Paralelo a estas replications, en el organismo existen células sanas que de forma natural también se replican a gran velocidad (ejemplo medula ósea, folículo piloso, tubo digestivo, entre otras), por lo que se ven afectadas ante la administración de antineoplásicos al ser destruidas a una velocidad mayor de las que el organismo las genera. Los efectos del tratamiento con quimioterapia también los experimentan otros órganos como: riñón, corazón, pulmón, piel, vejiga y sistema nervioso, siendo la principal razón por la que los tratamientos de quimioterapia causan varios y diversos efectos secundarios <sup>46, 47, 48</sup>.

Actualmente para hacer más efectivos los esquemas de quimioterapia y reducir los eventos y reacciones adversas (EA, RAM), se emplean métodos de *terapia dirigida*, (hacia un tumor específico) y *terapia personalizada* (donde el médico selecciona los antineoplásicos y los combina en esquemas específicos a las características del paciente)<sup>49</sup>.

A la incorporación de los fármacos antitumorales a los antiguos esquemas terapéuticos basados solo en la cirugía y radioterapia, se le atribuyen el incremento de las cifras de sobrevivencia a nivel mundial. En la tabla 2 se presentan los antineoplásicos específicos que se utilizan para neoplasias hematológicas (principalmente en leucemias y linfomas) y en la tabla 3 antineoplásicos para tumores sólidos (IPPA del fabricante). Estos antineoplásicos son empleados en los hospitales de nuestro país en base al Consejo de Salubridad General y el Protocolos técnicos para tratamientos de cáncer en niño. Identificación y medicamentos asociados a gastos catastróficos <sup>50 51, 52</sup>.

**Tabla 2 Medicamentos oncológicos para neoplasias hematológicas y sus mecanismos de acción, reportados en la IPPA.**

Medicamento para neoplasias hematológicas	Mecanismo de acción reportados en los IPPA
L-asparaginasa	Enzima proteica que degrada la asparagina mediante hidrólisis en ácido aspártico y amoníaco. La asparagina es uno de los constituyentes básicos de las proteínas celulares. Las células leucémicas no pueden sintetizar endógenamente la asparagina, dependen de una fuente exógena para sobrevivir. Al ser hidrolizada por la asparaginasa, esta carencia tiene como resultado la destrucción de las células incapaces de sintetizar la asparagina.
Gentazumab ozogomicina	El anticuerpo hP67.6, se une al antígeno CD33, una proteína de adhesión dependiente del ácido siálico que se encuentra en la superficie de los blastos leucémicos y células normales inmaduras de linaje mielomonocítico, pero no en las células madre hematopoyéticas normales. El resultado de la unión es un complejo caliqueamicina, internalizado y liberado hacia el interior de los lisosomas de las células mieloides, para luego unirse al DNA provocando la ruptura de las cadenas dobles del DNA y la muerte celular. El efecto citotóxico sobre los precursores mieloides normales produce mielosupresión significativa, pero este efecto es reversible
6-Mercaptopurina	Antineoplásico antimetabolito no nucleosídico de las bases púricas. Actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, provocando la síntesis de un ADN anómalo o incluso la detención del proceso de síntesis de los ácidos nucleicos.

Fuente: Vademecum España. (2019). IPPA antineoplásicos.

**Tabla 3 Medicamentos antineoplásicos para tumores sólidos y sus mecanismos de acción reportados en la IPPA.**

Medicamento para tumores sólidos	Mecanismo de acción reportados en la IPPA
Actinomicina D o Dactinomicina	Antineoplásico que forma complejos con el ác. desoxirribonucleico e inhibe selectivamente la síntesis directa de ác. ribonucleico dirigida por el ADN.
Adriamicina o Doxorrubicina	Específico de la fase S del ciclo de división celular. Su actividad antineoplásica puede implicar unión al DNA, al intercalarse entre los pares de bases e inhibición de la síntesis de DNA y RNA por desorden del molde e interferencia estérica.
Bleomicina	Antineoplásico de tipo glucopeptídico. Actúa produciendo radicales libres fuertemente reactivos, dando lugar a una fragmentación de cadenas de ADN.
Ciclofosfamida	Agente citostático alquilante, con amplio espectro antineoplásico. Su acción se debe principalmente al entrecruzamiento de la cadena de DNA y RNA, así como a la inhibición de la síntesis de proteínas.
Carboplatino	Produce enlaces celulares formando uniones cruzadas intracelulares e intercelulares en las cadenas de ADN. Su mecanismo de acción es similar al de los agentes alquilantes bifuncionales.
Cisplatino	Inhibe la síntesis del ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado, también ofrece propiedades inmunosupresoras, radio sensibilizantes y antibacterianas.
Daunoblastina	El mecanismo de acción exacto no se conoce por completo, parece que el fármaco inhibe principalmente la síntesis de ADN y ARN dependiente de ADN por formación de un complejo con el ADN, vía intercalación entre los pares de bases y desenrollado de la hélice.
Dexrazosano (Cardioxane)	Tiene 2 mecanismos de acción principales: 1. Efecto antineoplásico: inhibición de la topoisomerasa II. 2. Previene la cardiotoxicidad de la antraciclina: la quelación del hierro reduce el estrés oxidativo de los radicales libres.
Etopósido EPEG. VP-16.	Antineoplásico. Inhibe la síntesis ADN, parece producirse en la fase G <sub>2</sub> del ciclo celular.
Ifosfamida	Agente electrofílico. Actúa en la fase S del ciclo celular, forma puentes inter e intracatenarios en doble hélice de ADN, provocando interferencias en transcripción y replicación.
Metotrexato	Antineoplásico e inmunosupresor antagonista del ác. fólico. Interfiere en procesos de síntesis de ADN, reparación y replicación celular; puede disminuir el desarrollo de los tejidos malignos sin daño irreversible en tejidos normales.
Mifamurtida	Se desconoce el mecanismo exacto por el que la activación de los monolitos y los macrófagos producida por mifamurtina da lugar a la actividad antitumoral en animales y humanos
Vincristina	Alcaloides, clásicos venenos del huso mitótico, que se unen a los microtúbulos de la proteína tubulina y bloquean las células durante la metafase debido a que evitan la polimerización de la formación de los microtúbulos de tubulina y van induciendo la despolimerización de los microtúbulos formados. Interfiere el metabolismo de los aminoácidos
Vinblastina	Efecto citotóxico, puede ser debido a su unión o cristalización con proteínas microtubulares críticas del huso mitótico, previniendo de esta forma su propia polimerización y originando detención de la metafase.

Elaboración propia, Fuente: Vademécum España. (2019). IPPA antineoplásicos. Vademécum México. (2019). IPPA antineoplásicos

## 1.10 Reacciones Adversas a los medicamentos en niños con cáncer

La NOM-220-SSA-2016 define a la reacción adversa a los medicamentos (RAM) como: la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible a la reacción adversa inesperada (RAI): a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto (IPPA), ni en la documentación presentada para su registro sanitarios<sup>8</sup>.

El reporte espontáneo de las RAM tradicionalmente ha sido considerado el método más usado para generar *señales de alerta* sobre riesgos potenciales para la quimioterapia y medicamentos concomitantes, aunque este tipo de notificación no requiere de mucha información. Sin embargo, es muy común recibir notificaciones de baja veracidad o grado 0 y 1 complicando la toma de decisiones y resolución de la RAM. Una posible solución para este tipo de notificación sería la implementación de planes de FVi ejecutados por grupos interdisciplinarios de profesionales de la salud y programas de capacitación para pacientes y familiares con el objetivo de que puedan observar la aparición de una SRAM y reportarla de manera clara y oportuna<sup>3, 8, 53, 54, 55</sup>.

De forma general los tratamientos oncológicos suelen ocasionar afecciones serias a corto o largo plazo, en la salud y función biológica, ver tabla 4<sup>50</sup>.

Otro aspecto que debemos conocer es los efectos secundarios o manifestaciones de toxicidad reportados para los fármacos de empleo común en quimioterapia. Los hospitales se basan en las guías de graduación proporcionadas por el Instituto de cáncer (NCI) u OMS para la clasificación de las SRAM y RAM que se presenten a lo largo del tratamiento, esta clasificación se describe en la tabla 5<sup>50-56</sup>.



**Tabla 4 RAM más comunes reportadas en la literatura en el tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes pediátricos y adultos.**

RAM al tratamiento de quimioterapia y radioterapia en px. Pediátricos y adultos	Descripción
Desarrollo de fiebre y neutropenia	Esto ocurre por afección a las células de replicación rápida en la médula ósea. En un 50% es por infección local o sepsis y bronconeumonía <sup>57- 58</sup> .
Inflamación dolorosa y ulceración	De las membranas mucosas que recubren el tracto digestivo, mucositis <sup>49</sup>
Infección asociada a mielosupresión	Inmunosupresión de la médula ósea <sup>59</sup> .
Compresión medular.	Complicación neurológica que es considerada muy grave, se presenta en aproximadamente 1 en 12,700 pacientes con cáncer <sup>60</sup> .
Pancreatitis aguda	En pacientes con Neoplasias hematológicas aguda (LLA) tienen una frecuencia del 2% de sufrir pancreatitis aguda <sup>61</sup> .
A nivel cardiaco	Hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), cardiomiopatía y la miocardiopatía, relacionada con la dosis recibida <sup>62</sup> .
Síndrome de vena cava superior.	Se presentan del 20 a 40% de los pacientes, con linfomas linfocíticos, dependiendo de las series que se analice <sup>52</sup> .
Complicaciones renales	Obstrucción de uréteres, reflujo urinario, falla renal, cistitis hemorrágica <sup>63</sup> .
Afecciones neurológicas-efectos de la neoplasia.	Ocurre en casos como compresión espinal en neuroblastoma, o incremento de la presión intracraneal y tumores en el sistema nervioso central (TSNC), la homeostasis o disfunción de algún órgano o sistema, alteraciones agudas del estado de alerta, convulsiones, infartos cerebrales, parálisis, neuropatía <sup>64</sup> .
Pérdida de la audición.	Por cisplatino <sup>49</sup>
Reacciones de la piel que amenazan la vida	Generalmente por infecciones <sup>50</sup>
Daño al sistema nervioso periférico (neutropenia periférica).	Que causa dolor, pérdida del control motor y parálisis potencialmente letales de las cuerdas vocales <sup>48</sup> .
Daño a la sustancia blanca del cerebro o leucocefalopatía.	Alerta general al sistema nervioso central <sup>55</sup>
Alteraciones en huesos.	<b>Osteoporosis</b> , osteopenia y fracturas de huesos largos <sup>60, 68</sup> .

Elaboración propia Fuente: Consejo de Salubridad General (2018) Protocolos técnicos para tratamientos de cáncer en niño. Identificación y medicamentos asociados a gastos catastróficos<sup>50</sup>

**Tabla 5 Clasificación de la toxicidad en función del momento de aparición en el tratamiento.**

<b>Toxicidad Inmediata</b> Horas días tras QT	<b>Toxicidad Precoz</b> Días semanas tras QT	<b>Toxicidad Semanas meses</b> tras QT	<b>Toxicidad tardía</b> meses años tras QT
Vómitos	Alopecia	Ototoxicidad	Linfomas
Fiebre	Aplasia medular	Anemia	Encefalopatía
Hiper/hipotensión	Leucopenia	Aspemia	Cataratas
Flebitis	Anemia	Cardiotoxicidad	Carcinogénesis
Insuficiencia Renal	Trombopenia	Fibrosis pulmonar	<b>Osteoporosis</b>
Alergias	Mucositis	Ataxia cerebelosa	Hipogonadismo
Rash cutáneo	Diarrea		Esterilidad
Cistitis hemorrágica	Ileo paralítico	Daño hepatocelular	Menopausia precoz
Necrosis tisular local	Hiperglucemia	Pigmentación cutánea	Fibrosis hepática
	Psicosis	Fibrosis del conducto lagrimal	Cirrosis
	Retención hídrica		
	Síndrome pseudogripla	Neuropatía periférica	

Elaboración propia, Fuente: Dra. Ana Blasco, Dra. Cristina Caballero (2013), Toxicidad de los tratamientos oncológicos<sup>56</sup>.

### 1.11 RAM que se presentan sobre la Masa Ósea por el uso de tratamientos oncológicos

Existen diferentes tipos de tratamientos oncológicos, de los cuales algunos pueden afectar el remodelado óseo y la calidad de masa ósea tras el empleo de radioterapia, quimioterapia y cirugías<sup>50, 56</sup>.

En la aplicación de radioterapia los huesos, tejidos suaves, músculos y vasos sanguíneos son muy sensibles durante las etapas de rápido crecimiento. Los niños menores y aquellos que se encuentren en la etapa de pubertad son los que están en riesgo elevado de sufrir graves efectos sobre la masa ósea y músculos a corto plazo, frenando o atrofiando el crecimiento de las partes del cuerpo expuestas al tratamiento. Dentro de los efectos tardíos relacionados a problemas de los huesos y los músculos por el uso de radioterapias podemos citar<sup>11, 43, 65</sup>:

- 1) Crecimiento desigual.
- 2) Dolor en los huesos.
- 3) Rigidez de las articulaciones.
- 4) Cambios en la manera de caminar del niño.
- 5) Debilidad en los huesos que pueden fracturarse con facilidad.
- 6) Reducción en los niveles de calcio en los huesos.
- 7) Incremento en el riesgo de desarrollar un tumor óseo en el área donde se aplicó la radiación.

En el empleo de la quimioterapia, algunos medicamentos antineoplásicos usados pueden afectar los huesos. Por ejemplo, los medicamentos corticoesteroides (prednisona y la dexametasona) utilizada para leucemias y linfomas (neoplasias hematológicas) pueden ocasionar osteonecrosis (necrosis avascular), en la cual los vasos sanguíneos que alimentan los huesos resultan dañados, lo cual se manifiesta con dolor en las articulaciones óseas y fracturas de la cadera y rodillas. Las quimioterapias en altas dosis como parte de un trasplante de células madre también pueden ocasionar osteonecrosis<sup>66</sup>.

Se ha reportado que la quimioterapia también causa reacciones adversas sobre el sistema endocrino alterando el crecimiento y desarrollo de los huesos en la niñez y adolescencia<sup>43-45, 67</sup>.

En la población atendida en los hospitales HIMFG y HPCMN-Siglo XXI los antineoplásicos empleados en sus esquemas de tratamiento son los recomendados por el Consejo de Salubridad General en su protocolo técnico Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños<sup>50</sup>. En la tabla 6 se presentan las principales RAM óseas reportadas en las IPPA que tienen influencia en la calidad del hueso y una baja masa ósea (BMO), ver tabla 6<sup>51, 52</sup>.

Aunado al tratamiento antineoplásico también se prescriben y administran medicamentos concomitantes para contra restar o aminorar el dolor y molestias

por la terapia recibida, en casi todos los casos son administrados a criterio del médico tratante. Algunos de estos fármacos son: Analgésicos no opioides, antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS), acetaminofén, antidepresivos (duloxetina), anticonvulsivos (gabapentina y pregabalina), opioides o narcóticos (Hidrocodona, fentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona) y canabinoides<sup>40</sup>. Estos también pueden causar efectos secundarios sobre la remodelación de masa ósea a temprano y mediano plazo de forma independiente a la enfermedad de base, ver tabla 7<sup>50-52</sup>.

## 1.12 Osteoporosis inducida por fármacos

### 1.12.1 Definición general de osteoporosis.

La OMS la define en base a mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres post-menopáusicas de raza blanca. Se considera como masa ósea normal valores de densidad mineral ósea (DMO) superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T-score >-1). Osteopenia a valores de DMO entre -1 y -2.5 DE (Tscore  $\leq -1$  y  $\geq -2.5$ )<sup>7, 67-70</sup>.

Osteoporosis valores de DMO inferiores a -2.5 DE (T-score  $\leq -2.5$ ) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas. También es posible considerar el Z-score en grupos de pacientes como niños y adultos jóvenes, que expresa la masa ósea en comparación a la esperada en población sana de la misma talla, edad y sexo<sup>63, 66, 68, 69</sup>.

**Tabla 6 RAM reportadas en la IPPA que pueden afectar la producción de masa ósea.**

Medicamento	RAM reportada en la IPPA que pueden afectar la producción Masa Ósea
Actinomicina D o Dactinomicina	Hipocalcemia, retraso en el crecimiento,
Adriamicina o Doxorrubicina	Artralgias alteración de las uñas; dolor de espalda, mialgia; astenia/fatiga, rigidez, pérdida de peso. anorexia, deshidratación, hipopotasemia; náuseas/vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea, estreñimiento,
L-asparaginasa	síndrome de mala absorción
Bleomicina	Cambios en las uñas, inflamación por la presión de lugares sensibles, tales como codos; dolor en los músculos y extremidades.
Ciclofosfamida	Cansancio, debilidad, artralgias, náuseas, vómitos, pérdida de peso.
Carboplatino	Anemia, vómitos, dolor gastrointestinal, diarrea, estreñimiento; astenia, alteraciones de los electrolitos, aumento de las fosfatasas alcalinas.
Cisplatino	Se puede producir hipocalcemia o hipomagnesemia por la toxicidad renal, cansancio o debilidad, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea; función hepática anormal.
Daunoblastina	Náuseas, vómitos, diarrea, esofagitis, mucositis/estomatitis, dolor abdominal, colitis; aumento de fosfatasa alcalina.
Dexrazosano (Cardioxane)	Eliminación renal aumentada de hierro y zinc, disminución transitoria en el nivel del calcio sérico.
Gentazumab ozogomicina	Dolor muscular, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipopotasemia.
Ifosfamida	Cistitis; alteraciones hemáticas; trastornos gastrointestinales.
Etoposido EPEG. VP-16.	Anorexia, náuseas, vómitos o cansancio no habitual.
6-Mercaptopurina	Anorexia; náuseas, vómitos, estomatitis. No se han reportado reacciones en huesos.
Metotrexato	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación aumento de fosfatasa alcalina. Se han identificado casos de osteonecrosis de mandíbula secundaria a los trastornos linfoproliferativos.
Mifamurtida	Espasmos musculares, dolor de cuello, inglés y huesos, dolor de hombros, dolor de pared torácica, rigidez musculoesquelética., artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades
Vincristina	Alopecia; perdida sensorial, parestesias, dificultad para caminar, marcha atáxica, areflexia tendinosa profunda atrofia muscular, debilidad, constipación, edemas de miembros inferiores, distensión abdominal, diarrea, pérdida de peso, náuseas, vómitos y anorexia.
Vinblastina	Artralgias, edemas de miembros inferiores, náuseas y vómitos.

Elaboración propia, Fuente: Vademécum España. (2019). IPPA antineoplásicos. Vademécum México. (2019). IPPA antineoplásicos.

**Tabla 7 Medicamentos concomitantes a los tratamientos antineoplásicos y las RAM que ocasionan en el sistema óseo.**

Medicamento concomitante a la QT	RAM SECUNDARIAS EN EL SISTEMA ÓSEO
Amifostina	Supresión gonadal (amenorrea), cansancio, debilidad, tos, disnea, artralgias, náuseas, vómitos, pérdida de peso.
Prednisona	Reducción del crecimiento en niños y adolescentes.
Dexametasona	Trastornos hidroelectrolíticos. Debilidad muscular, reducción de la masa muscular, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis asépticas de las cabezas femorales y humerales, fracturas patológicas de los huesos largos, rupturas de tendones.
Hidrocortisona	Disminución del crecimiento en niños y adolescentes, dolor muscular.
Fenitoína. Calcio difenilhidantoinato.	Poliartritis, poliartropatía.
Imatinib	Dolor musculoesquelético, fatiga, debilidad.
Palonosetron	Fatiga, debilidad, pérdida del apetito.

Elaboración propia, Fuente: Vademécum España. (2019). IPPA antineoplásicos. Vademécum México. (2019). IPPA antineoplásicos.

### 1.12.2 Definición de osteoporosis en niños

Los criterios de definición de la OMS no puede ser aplicados en la población infantil debido a que el pico máximo de masa ósea aún no ha sido alcanzado (este se obtiene hasta los 20 o 30 años según el autor), por lo que la recomendación oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica 2013 (ISCD=*International Society of Clinical Densitometry*) para niños y adolescentes es extrapolar la definición de la OMS con base en puntuaciones “Zscore” ya que ésta representa la masa ósea ajustada a tamaño corporal, edad y sexo, donde el valor de “Zscore” se interpreta como: **Baja Masa Ósea (BMO)** de acuerdo a la edad cronológica cuando Zscore es  $\leq -1$  y  $>-2$  DE, de la media normal y osteoporosis cuando Z es  $\leq -2$  DE. El termino osteopenia NO existe para pediatría<sup>7,-67,70,76</sup>.

### 1.12.3 Generalidades de la osteoporosis

Se ha propuesto que la osteoporosis (OP) tiene sus orígenes en la edad pediátrica (0 a 2 años) se adquiere masa ósea de una forma acelerada que incluso

es notable al ojo humano. El mayor incremento de la densidad mineral ósea (DMO) es en la adolescencia aumentado entre un 40 a 60% por lo que cualquier factor que interfiera en este proceso va a determinar una disminución en la resistencia ósea, en el pico de masa ósea y una predisposición muy grande para desarrollar osteoporosis en la edad adulta; contrastando y dejando en desuso la idea de que la OP se gesta en la vejez <sup>7, 10, 70</sup>.

La OP es una enfermedad metabólica ósea que carece de datos clínicos por lo que la han llamado enfermedad silenciosa, ya que debuta en el paciente al momento de producirse la fractura <sup>7, 67-70</sup>.

Las fracturas en niños y adolescentes sanos o con alguna enfermedad son muy frecuentes, pero en mucho de los casos no son debidas a fragilidad ósea, más bien por traumatismo de impacto. La prevalencia de las fracturas por OP en sobrevivientes a cáncer aún no está establecida a nivel mundial.

En España, por ejemplo, se reportan estudios observacionales que han demostrado que pacientes sobrevivientes al terminar sus tratamientos y entrar a vigilancia presentan una BMO del 16% sobre todo en pacientes con Neoplasias hematológicas Aguda (LLA)<sup>70-72</sup>. En México aún no se han reportado datos de prevalencia. En el Hospital de Pediatría-Siglo XXI IMSS el Dr. Fajardo y colaboradores, actualmente están trabajando en la construcción de una base de datos epidemiológicos para fragilidad ósea con datos recabados en el período de 1988 - 2019 <sup>4, 34-35</sup>.

Osteoporosis secundaria (OPs): es provocada en general por efectos secundarios de enfermedades primarias y el uso prolongado de fármacos o quimioterapias y radioterapias, ver fig. 9<sup>61-71</sup>:

- a) Trastornos alimenticios y digestivos
- b) Exposición solar
- c) Endocrinopatías
- d) Enfermedades genéticas
- e) Enfermedades reumáticas
- f) Nefropatías.
- g) Neoplasias
- h) E. respiratorias crónicas como EPOC
- i) Abuso de tóxicos
- j) Inmovilidad prolongada
- l) Fármacos**
- k) Estilo de vida

**Figura 9 Principales factores que generan osteoporosis.**

Elaboración propia Fuente <sup>61-64</sup>.

#### 1.12.4 Diagnóstico de la osteoporosis en niños y adolescentes.

Las formas de presentación más frecuente de un niño con BMO son las fracturas frecuentes, hallazgo de baja densidad ósea en una radiografía, dolores óseos con o sin alteración de la marcha, y lo que es más frecuente, la derivación para estudio y seguimiento de un niño con una enfermedad de riesgo <sup>60-64</sup>. Es muy importante seguir las recomendaciones oficiales de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica 2013 para niños y adolescentes, con la finalidad de no diagnosticar falso positivo de Baja Masa Ósea (fig. 10). Los criterios son los siguientes (tabla 10) <sup>15, 35, 70, 72</sup>:

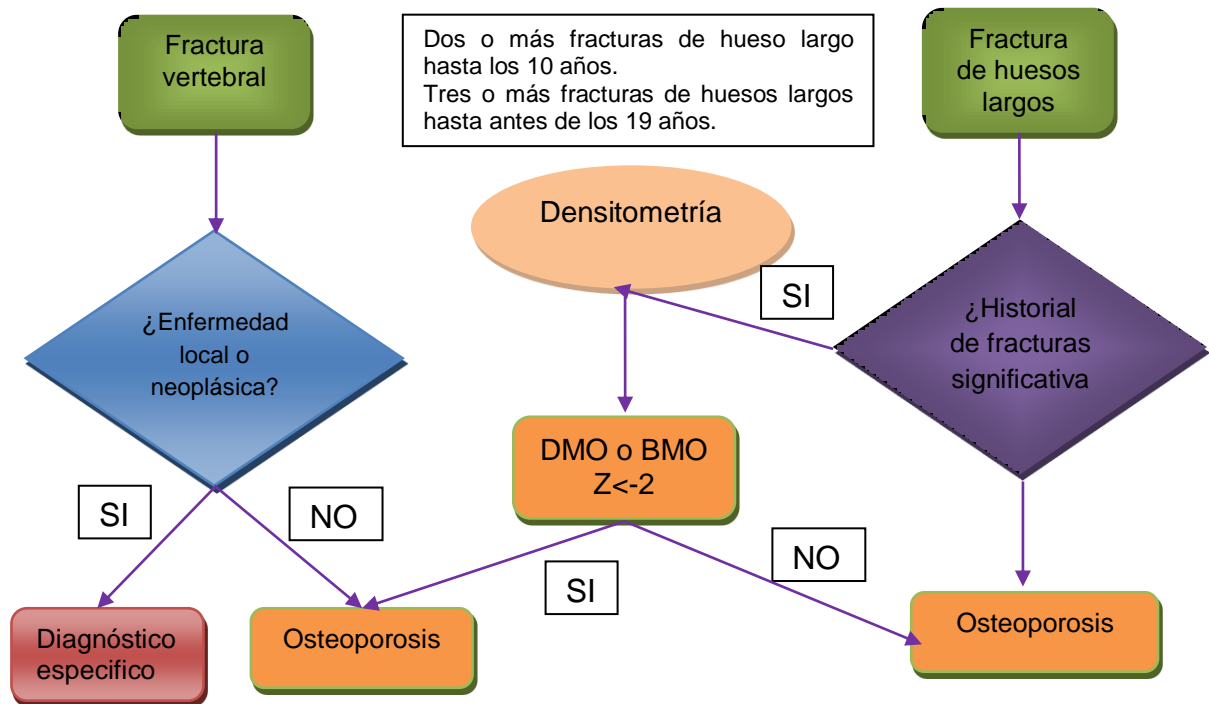
1) Al menos, una fractura vertebral (aplastamiento) en ausencia de enfermedad local o traumatismo de alta energía.

2) Historia de fractura clínicamente significativa y una puntuación Zscore de la DMO  $\leq -2,0$ .

3) Fractura clínicamente significativa, se entiende la presencia de, al menos, una de las situaciones siguientes:

- Dos o más fracturas de hueso largo hasta los 10 años.
- Tres o más fracturas de hueso largo en cualquier edad hasta 19 años.





**Figura 10 Orientación diagnóstica de la osteoporosis infantil.**

Elaboración propia, Fuente: López Robladillo, Evaluación y tratamiento de la osteoporosis en niños, Revista Pediatría integral vol. XXI, NO: 3 Abril-Mayo, 2017, España<sup>70</sup>.

### 1.13 Componentes de la masa ósea

El tejido óseo se encuentra formado de células vivas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos), materiales inertes (sales de calcio y fósforo), y de sustancias orgánicas de la matriz ósea como el colágeno (proteína, también presente en otros tejidos) más de un 99% en volumen de la matriz ósea se haya mineralizado. Se compone, en promedio, de un 25% de agua, 45% de minerales como fosfato y carbonato de calcio y 30% de materia orgánica, principalmente colágeno y otras proteínas. El componente inorgánico de la matriz ósea está constituido en un 98% por fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxapatita. El componente orgánico se halla integrado por colágeno tipo I (85-90%) y una pequeña proporción de otras proteínas (10-15%): proteoglicanos (biglicano, decorina), proteínas implicadas en la adhesión celular (tromboespondina, osteonectina, sialoproteína ósea), osteocalcina y factores de crecimiento<sup>68-69</sup>.

Para construir cualquier unidad de modelado o remodelado del esqueleto se requiere que la colágena y algunas otras proteínas (tales como la osteocalcina o glicosaminoglicanos) adhieran un átomo de fósforo mediante la acción de la Vitamina D3. Esto da lugar a que se cristalice fosfato de calcio mediante un proceso conocido como mineralización, madure formando matrices cristalinas hasta consolidarse alrededor de la colágena como hidroxilo apatita <sup>68-69</sup>.

El esqueleto que se va modelando puede adoptar dos formas de microarquitectura, la estructura llamada trabecular que contiene en su interior la médula ósea y dada su apariencia esponjosa también se le denomina hueso esponjoso y tiene la función de actuar como amortiguador de impactos. Esta estructura al estar en contacto con la médula ósea de cada hueso es la que tiene mayor intercambio de calcio y logra mantener la homeostasis <sup>63-65</sup>.

No sólo son los músculos los que están adheridos al esqueleto sino también los tendones, los ligamentos, las fascias aponeuróticas, los elementos articulares, incluidos los cartílagos, los discos intervertebrales, etc. Es por esto, que el esqueleto cortical es el más abundante del organismo, 85% de la reserva esquelética, y sus funciones son predominantemente biomecánicas y tienen que ver con la dinámica articular, el movimiento, los desplazamientos como la marcha y la conservación de la postura (alineación y balance entre articulaciones) <sup>68-69, 71-72</sup>.

Lo anterior nos explica porque la OP puede originarse desde la edad pediátrica, debido a que en esta etapa se pueden expresar diferentes fenotipos de acuerdo con las condiciones intrauterinas para formar el esqueleto (tanto la matriz de colágeno como el depósito de mineral). Durante la niñez y adolescencia el incremento óseo alcanza su máximo pico conocido como “pico de masa ósea” (PMO), el cual depende tanto de factores genéticos, sexo y estilos de vida como: la actividad física y la nutrición. Las alteraciones que ocurran en esta etapa

pueden influenciar el futuro del hueso adulto y el riesgo potencial de osteoporosis<sup>68-69, 70-71</sup>.

#### 1.14 Método para la medición de masa ósea (QUS).

El QUS, es un método diagnóstico para la medición de masa ósea, relativamente novedoso, pero poco utilizado tal vez por contar con escasos estudios que demuestren su utilidad<sup>12, 63-66</sup>. Algunos trabajos publicados han demostrado que el QUS puede predecir el espesor del hueso y las dimensiones del canal medular<sup>55, 73</sup>. En un estudio transversal donde se incluyeron a más de 3000 sujetos adultos entre 40 y 90 años, se demostró que el estilo de vida y calidad de vida (medido mediante el Physical Activity Scale for the Elderly) se relaciona con los niveles altos de velocidad del sonido (SOS) óseo<sup>73-74</sup>.

En estudios realizados por Hans Didier en el 2003 se reportó que este método permite identificar a pacientes con riesgo alto o bajo de tener OP<sup>74</sup>. La Fundación Internacional para el estudio de la Osteoporosis (IOF) ha definido que el QUS es una herramienta de tamizaje en población primaria de alto riesgo por su alta sensibilidad aún a pesar de su baja especificidad<sup>75, 76</sup>.

##### 1.14.1 Fundamento ultrasonido cuantitativo (QUS)

Este sistema utiliza el principio de Fermat para identificar un patrón de emisión de ondas de ultrasonido, las cuales son propagadas en el tejido blando, y proyectadas contra el hueso, rebotadas en un patrón de ondas que siguen la ley de Snell; se le llama velocidad del sonido (SOS), la unidad de medición es metros/segundo (m/s)<sup>75</sup>.

Las ondas sonoras van en el rango de los 20 kilohertz (kHz), fuera del rango audible, la velocidad de dispersión y atenuación de la intensidad de la señal están influenciadas por la temperatura del medio donde se realiza la medición, por lo

que requiere que el transductor sea calibrado cada 2 horas para garantizar que los cambios de temperatura no afecten el resultado y este sea reproducible<sup>68</sup>.

Los ultrasonidos QUS, miden tres principales señales o formas de transmisión del sonido:

1) La atenuación del sonido, la cual se mide con la banda ancha del ultrasonido (BUA) y sus unidades son dB / MHz.

2) La velocidad de transmisión del sonido a través del hueso (SOS-Speed of Sound-), que se mide en metros por segundo (m / s), este es el parámetro utilizado por ser el de mayor uso en la clínica.

3) Índice de rigidez (SI), o índice de ultrasonido cuantitativo (QUI) es una variable compuesta que combina matemáticamente el BUA y SOS (no se usa en la práctica clínica)<sup>75</sup>.

La proyección de estas señales genera un resultado cuantificable que al compararlo con tablas de poblaciones normales se puede determinar el estado en el que se encuentra la estructura<sup>75</sup>.

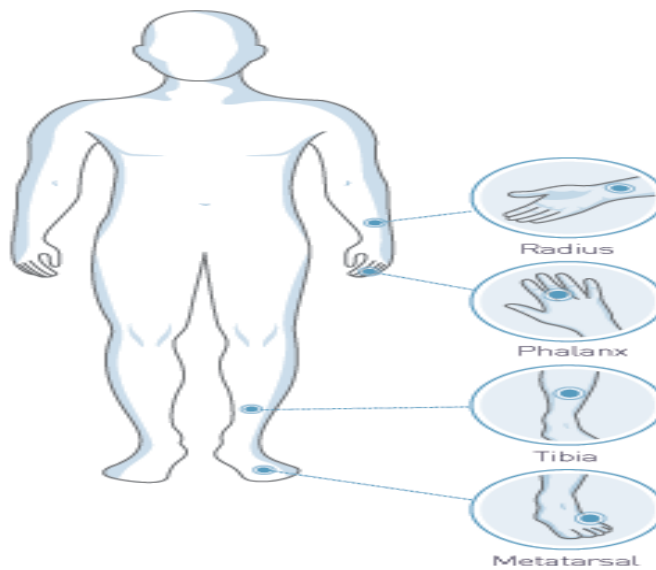
#### 1.14.2 Calibración ultrasonido cuantitativo (QUS)

El QUS MiniOmni mide al hueso de modo longitudinal por lo cual se puede hacer en falanges, radio, tibia o metatarso (figs. 11 y 12). Este sistema utiliza dos transductores, los cuales funcionan uno de envío y el otro de recepción. Al inicio de las mediciones se realiza una calibración con un prisma llamado phantom, que calibra las ondas a la temperatura ambiente. En el equipo se debe de elegir la sección de verificación del sistema, ya que el software está diseñado para llevar la gráfica de control de calidad del equipo. El manual del fabricante reporta que la calibración/verificación del sistema, debe de realizarse una vez al día al inicio de la jornada laboral, se recomienda calibrar cada 2 o 3 horas, para eliminar el grado de error dependiente al cambio de temperatura que va cambiando a lo largo del día, ver anexo 2<sup>75</sup>.

### 1.14.3 Tipo de mediciones ultrasonido cuantitativo (QUS)

El equipo QUS MiniOmni nos permite tres tipos de medición:

- 1) **Sitio único:** medir solamente tibia o falanges o radio.
- 2) **Sitio múltiple:** medir tibia, radio y falanges en la misma toma.
- 3) **Verificación de calidad del sistema (VSC):** garantizar que las sondas del sistema funcionen sin problemas<sup>75</sup>.



**Figura 11 Tipos de medición con el equipo QUS.**

Fuente: User Guide, BeamMed 2010<sup>75</sup>.



**Figura 12 Equipo QUS Sunlight MiniOmni y sus aditamentos.**

Fuente: User Guide, BeamMed 2010<sup>75</sup>.

#### 1.14.4 La ventaja principal del QUS MiniOmni.

Debido a la naturaleza sistémica de la osteoporosis, tener una opción de medición en varios sitios proporciona una imagen general del esqueleto y ofrece muchas ventajas para el médico, como son:

1) La posibilidad de medir de una a cuatro zonas: tibia, radio, falanges y metatarso, con buena precisión tanto en niños como en adultos.

2) Es una técnica absolutamente inocua, cuyos aparatos son pequeños y portátiles, muy cómoda y sencilla de realizar.

3) No requiere de un gran conocimiento de los usuarios, sin embargo, se recomienda capacitarlos con fundamentos básicos anatómicos y estandarizar el manejo del equipo.

4) Es una técnica de bajo costo económica y rápida de realizar.

5) La combinación de resultados de mediciones de diferentes sitios esqueléticos optimiza la evaluación del riesgo de fractura.

6) El uso de múltiples sitios de medición permite diagnosticar pacientes que clínicamente tienen osteoporosis, y que en ocasiones la medición de sitio único no lo respaldan.

7) Monitoreo de la respuesta al tratamiento: el médico puede identificar y controlar pequeños cambios óseos en un período de tiempo corto, y hacer una mejor supervisión del tratamiento a la osteoporosis<sup>12, 66-68</sup>.

## Capítulo II

### Planteamiento del problema y Objetivos

La formación y crecimiento óseo es un proceso que ocurre a un ritmo acelerado durante la niñez y pre adolescencia<sup>58, 63</sup>. Después de estos periodos, la remodelación ósea continúa hasta alcanzar su máximo pico de masa ósea (PMO) alrededor de los 20 a 30 años según diferentes autores<sup>9, 11</sup>, y es dependiente de factores genéticos, género y estilos de vida. Las alteraciones que ocurran durante la infancia influyen en el futuro de la calidad y cantidad de hueso adulto y el riesgo potencial de tener BMO, osteoporosis y fracturas<sup>12, 35, 38</sup>.

Los avances médicos en la administración de las terapias oncológicas y el desarrollo constante de nuevos antineoplásicos, han aumentado las cifras de sobrevivencia en niños (55.7% al diagnóstico inicial)<sup>1-2</sup>, y que al ser dados de alta entran en vigilancia y seguimiento; estos protocolos pocas veces incluyen planes de FVi en busca de posibles RAM por las quimioterapia recibidas durante su tratamiento o por los largos periodos de inmovilidad física, factor que aumenta la posibilidad de tener BMO y desarrollar OP secundaria o fracturas al llegar a la adolescencia o adultez<sup>35-37, 79</sup>.

En nuestro país aún, no existen estudios publicados que reporten evidencias de que las RAM óseas sea un problema derivado del tipo de medicamento antineoplásico que se administra en las diferentes terapias, o al tipo de cáncer. La mayoría de las publicaciones son de BMO derivadas a efectos secundarios sobre alguna glándula endocrina, mala nutrición o problemas con la inactividad física prolongada<sup>2, 9, 14, 32, 57-58</sup>. Con base en esto se decidió realizar el **“Estudio de Farmacovigilancia intensiva en alteraciones óseas en pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer y que recibieron quimioterapia”**, para evaluar si existen asociaciones significativas entre la RAM ósea y el tipo de cáncer de los pacientes que finalizaron el tratamiento de quimioterapia y se encuentran en vigilancia en los hospitales Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI(HPCMN-Siglo XXI).

## **Pregunta de investigación.**

¿Cuál es la frecuencia de la posible reacción adversa a medicamentos a nivel de hueso radio y tibia que presentan los pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer, que son atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HPCMN-Siglo XXI) y en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)?

¿Cuál es la asociación entre la RAM-ósea y el tipo de cáncer (neoplasias hematológicas y tumores sólidos)?

## **Objetivo general:**

Evaluar el estado óseo mediante el método de ultrasonido QUS MiniOmni por medio de la velocidad del sonido (SOS, expresado en Zscore) de los pacientes pediátricos que finalizaron el tratamiento de quimioterapia y se encuentran en vigilancia de supervivencia en los hospitales HIMFG y HPCMN-Siglo XXI en busca de Baja Masa Ósea (BMO) como una posible RAM al tipo de cáncer.

## **Objetivo específicos:**

- 1) Estandarización del método de medición y uso del equipo QUS MiniOmni.
- 2) Comparar RAM ósea (hueso radio y hueso tibia) con BMO Zscore  $\leq -1$  de pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas contra la de pacientes pediátricos con tumores sólidos sobrevivientes que se encuentran en vigilancia.
- 3) Asociar el peso, edad y talla con la posible RAM ósea que se presente.
- 4) Evaluar las variables de riesgo y su posible asociación a la presencia de la RAM ósea.
- 5) Elaborar un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para estandarizar el manejo del equipo QUS MiniOmni.



## Hipótesis

Los pacientes pediátricos con tumor sólido que terminaron su ciclo de quimioterapia y se encuentran en vigilancia, tendrán menor frecuencia de la RAM óseas que los pacientes sobrevivientes a neoplasia hematológica<sup>31, 41, 64-72</sup>.

## Capítulo III

### Metodología

#### 3.0 Materiales y Métodos

Estudio transversal anidado en la cohorte multicéntrica prospectiva en la Ciudad de México en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HPCMN-SigloXXI), durante 18 meses, se reclutaron pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer de 1 a 18 años de ambos géneros, que estaban en etapa de vigilancia que no tuvieron fracturas anteriores ni cursando con una patología agregada (pacientes neurológicos, síndromes cromosómicos, síndromes metabólicos).

Previa firma de carta de asentimiento informado para los niños mayores de 8 años y carta de consentimiento informado para todos en general, firmada por sus padres o tutores.

Los participantes respondieron un cuestionario registrando datos demográficos, seguimiento médico y farmacoterapia, hábitos alimenticios, escolares, actividades en general (movilidad o sedentarismo). Se identificaron antecedentes familiares de osteoporosis, oncológicos o de fracturas previas al cáncer y en la fase de vigilancia, así como la manifestación de alguna reacción adversa al tratamiento oncológico.

Se les midió peso, talla y se sometieron a ultrasonografía ósea de tibia y radio con el equipo portátil QUS Sunlight MiniOmni marca BeamMed, calibrado al inicio de cada corrida y previa capacitación por el proveedor.

a. Definición de variables dependientes de QUS Sunlight MiniOmni

En la tabla 8 se hace una descripción de las unidades de medición y del análisis estadístico que de empleará en las determinaciones del QUS.

**Tabla 8 Variables empleadas en el análisis estadístico.**

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Unidad de Medición
SOS	Velocidad del sonido, tiempo que pasa entre un transductor y otro, en su paso a través del hueso.	Continua	m/segundo rango: -5.81 - 3.11
Zscore	Representa la masa ósea ajustada a tamaño corporal, edad, género, raza. Se interpreta como: Baja Masa Ósea (BMO) de acuerdo a la edad cronológica.	Continua	BMO= Zscore $\leq$ -1 NORMAL= Zscore $>$ -1
RAM	Presente Zscore $\leq$ -1 Ausente Zscore $>$ -1	Dicotómica	0 = Ausente 1= Presente
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. Características sexuales fenotípicas.	Dicotómica	0=Femenino 1=Masculino
Diagnóstico oncológico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier condición de salud-enfermedad.	Dicotómica	Cualitativa nominal
Tipo de tumor	Tumor sólido (sarcomas y carcinomas). Neoplasia hematológica (Leucemia, linfoma)	Dicotómica	T. sólido= 0 Leucemia y linfoma= 1
Peso corporal	La cantidad de masa que tiene el cuerpo de una persona	Continua	Kilogramos
Talla	Altura del cuerpo humano medida desde la planta de los pies hasta el techo de la cabeza.	Continua	Centímetros
Edad	Edad cronológica de acuerdo a su fecha de nacimiento hasta el día de la toma de QUS.	Continua	Años

#### b. Criterios de inclusión para la selección de pacientes pediátricos.

- ✓ Se incluyeron a pacientes que acepten firmar carta de consentimiento por parte de sus padres o tutores legales, o carta de asentimiento para niños mayores de 8 años.
- ✓ Se incluyeron a pacientes pediátricos sobrevivientes de 2 a 18 años que se encuentren en la etapa de mantenimiento con cualquier tipo de cáncer.
- ✓ Ambos géneros
- ✓ No tener parentesco con ningún otro paciente (hermanos, primos) que participe en el estudio.
- ✓ Pacientes que no tengan antecedente de fractura.
- ✓ Paciente que no tengan otra patología agregada (padecimientos neurológicos, síndromes cromosómicos, síndromes metabolitos entre otros).

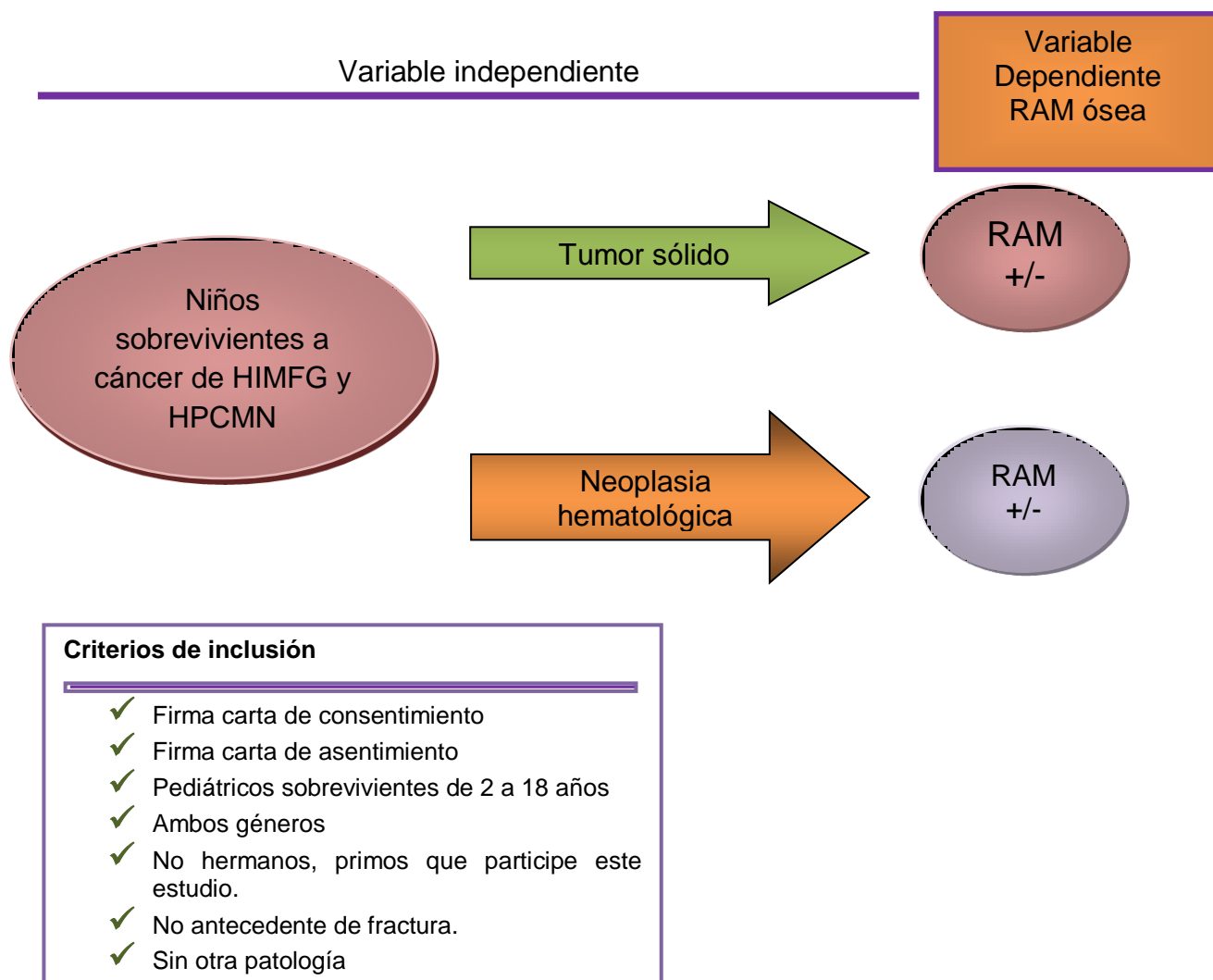
#### c. Criterios exclusión para los pacientes pediátricos.

- ✗ Pacientes con una segunda neoplasia o presencia de recaída
- ✗ Pacientes que retiraron el consentimiento en cualquier momento del estudio.
- ✗ Pacientes que no se les pudo medir el QUS por su patología o tener amputada la extremidad.
- ✗ Pacientes que presenten alteraciones óseas previas al inicio del tratamiento.

#### d. Diseño y universo de estudio

Estudio transversal anidado en la cohorte multicéntrica prospectiva de paciente pediátricos de 2 a 18 años de la clínica de sobrevivientes a cáncer que recibieron quimioterapia en los hospitales HPCMN-Siglo XXI y HIMFG ver fig.13.

Tiempo del estudio: 18 meses.



**Figura 13 Modelo base para el fenómeno de causalidad.**

Elaboración propia, Fuente: Talavera-Piña, J.O. et al. (2013). Investigación Clínica: en busca de la certidumbre. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 51(1), 10-83.

#### e. Aspectos éticos

1) El estudio se considera de riesgo mínimo, ya que la medición de SOS no es invasiva. Se incluyó en el grupo de estudios de seguimiento clínico habitual.

2) Se siguieron las normas de la Ley General de Salud en materia de investigación.

3) Para participar en el estudio, se solicitó la firma de la carta de asentimiento informado para pacientes mayores de 8 años y consentimiento informado para los tutores, donde permitieron la medición de SOS mediante QUS MiniOmni (anexo 2), Respondieron los cuestionarios clínicos (anexo4) con datos demográficos de antecedentes e historia clínica.

4) Para proteger la identidad de los pacientes se codificaron con contraseñas y claves de administrador, para evitar el acceso de personal no autorizado.

5) Los registros fueron identificados por un número de folio en la base de datos posterior a la codificación.

#### f. Logística del estudio.

1) Se citaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para QUS MiniOmni.

2) El mismo día se realizó la antropometría (peso y talla) usando básculas calibradas marca SECA y estadímetros.

3) Se realizó cuestionario ad hoc (cuestionario anual de salud para el niño-adolescente sobreviviente de cáncer infantil) y la firma de consentimiento asentimiento informado.

4) Se le realizó el ultrasonido QUS como proceso de Farmacovigilancia intensiva encaminado a la búsqueda de RAM ósea (BMO Zscore  $\leq$  -1).

5) Se levantó su registro en la base de datos y se les agendó nueva cita.

6) Se analizaron estadísticamente los datos obtenidos.

g. Cálculo de tamaño de muestra para la diferencia de proporciones:

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para la medición de RAM ósea, para lo cual se utilizó la fórmula de comparación de 2 proporciones. Se consideró una prevalencia de BMO después de la quimioterapia de un 20% para el grupo de tumores sólidos, y para neoplasias hematológicas de un 6%, con un nivel de confianza de 95%. Se obtuvo un cálculo de 50 pacientes con tumores sólidos y de 148 pacientes con neoplasias hematológicas<sup>76</sup>.

**Fórmula:**

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

**Donde:**

$Z_{\alpha} = (\alpha = 0.05) 1.96$

$Z_{\beta} = (\beta = 0.20) -0.84$

$\pi_1$  = Proporción de grupo 1

$\pi_2$  = Proporción de grupo 2

$\pi_1 - \pi_2$  = Diferencia entre proporción de grupo 1 - Proporción de grupo 2, que sea clínicamente significativa.

....n =  $[1.96 (2 \times 0.20) (1 - 0.20) - (-0.84)(0.20)(1-0.02) + 0.06 (1-0.06) / 0.20 - 0.06]^2$

**N total = 198 pacientes**

N grupo1 (tumores sólidos) = 50, 6%

N grupo2 (neoplasias hematológicas) = 148, 20%

## h. Análisis estadístico:

### 3.1 Análisis descriptivo

Para las variables dicotómicas se calcularon frecuencias y porcentaje (sexo, tipo de tumor, lugar de procedencia, RAM-BMO).

Para las variables continuas se verificó su tipo de distribución utilizando las pruebas de normalidad de Shapiro Wilk. Asumiendo como libre distribución cuando se presentó un  $p < 0.05$ . Para homologar los resultados, tanto las variables con distribución normal, como las de libre distribución, se reportaron medianas y rangos intercuartilares (RIQ) 25-75<sup>77</sup>.

### 3.2 Análisis bivariado

Las variables con naturaleza dicotómica fueron analizadas con la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson. Se analizó la variable de SOS expresada en Zscore, la cual fue categorizada en 2 grupos: RAM ósea presente ( $BMO \leq -1$ ) y RAM ósea ausente ( $BMO > -1$ ); ésta variable se analizó con las variables: tipo de tumor, hospital de procedencia y género.

Las variables continuas se analizaron usando la prueba de U Mann-Whitney y se determinó la significancia estadística con el valor  $p < 0.05$ . En este caso se contrastaron las variables tipo de tumor vs las variables edad, talla y peso<sup>78</sup>.

### 3.3 Análisis multivariado

Se realizó el modelo de regresión lineal múltiple, incluyendo como variable dependiente a SOS expresado en Zscore continua. Mientras que para la variable dependiente dicotómica RAM ósea presenta/ausente, se realizó el modelo de regresión logística múltiple; para ambos modelos se consideró como variables independientes: tipo de tumor, edad, talla y peso<sup>78</sup>.



## Capítulo IV

### Resultados

#### 4.0 Características demográficas y clínicas de la población en estudio.

En el estudio participaron 222 pacientes pediátrico que cumplieron con los criterios de inclusión, procedentes de los hospitales: HIMFG 157 (71%) y HPCMN-Siglo XXI 65 (29%), predominando el género masculino con 131 (59%). Los diagnósticos iniciales de la población se agruparon en dos tipos: neoplasia hematológica 136 (61%) y tumores sólidos 86 (39%). Los resultados de las características demográficas y clínicas se resumen en las tablas 9 y 10.

Para analizar la RAM se dicotomizó la variable Z score en dos grupos: los pacientes que presentaron valores menores o iguales a -1, que fue el grupo con la RAM ósea presente ( $RAM\ BMO \leq -1$ ); mientras que los sujetos con valores mayores a -1, fue el grupo de RAM ósea ausente ( $RAM\ BMO > -1$ ).

Tanto para hueso tibia como para hueso radio se calcularon las frecuencias de la RAM ósea presente, obteniendo los siguientes resultados: RAM ósea en tibia 43% y para la RAM ósea en radio 46 % (tabla 10, fig.14).

Se observó que talla, peso y Zscore de tibia fueron de libre distribución, mientras que solo edad y Zscore de radio tuvieron una distribución normal.

**Tabla 9 Características demográficas de los pacientes de la población estudiada.**

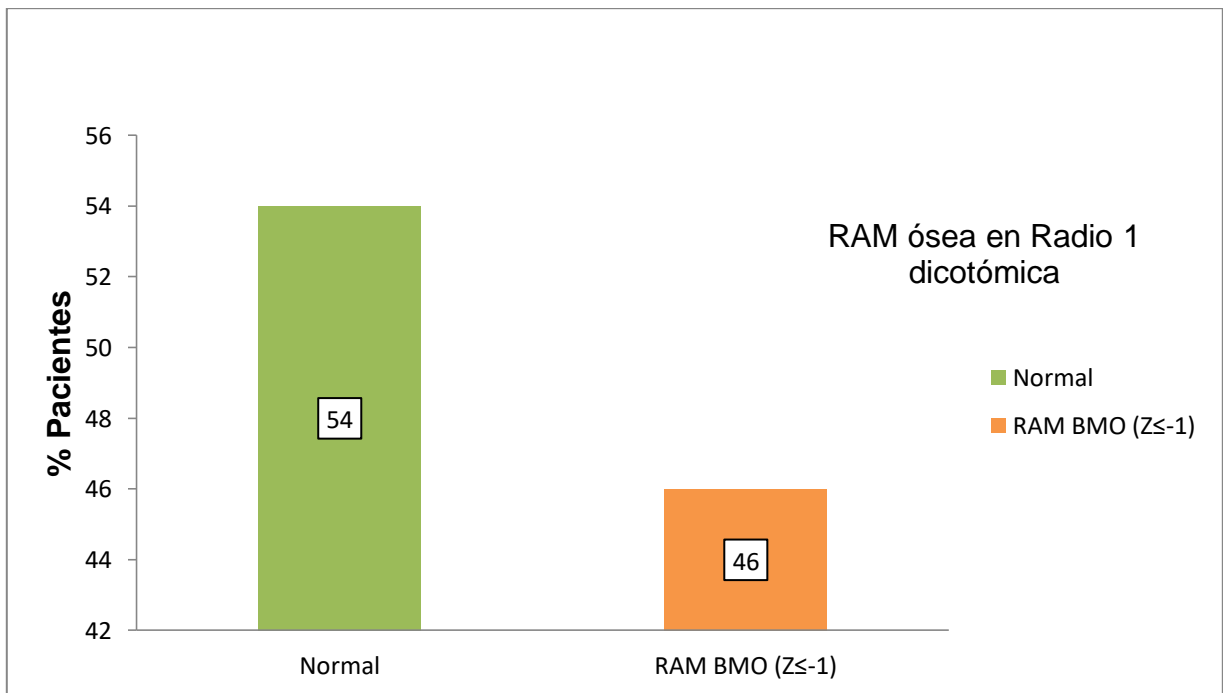
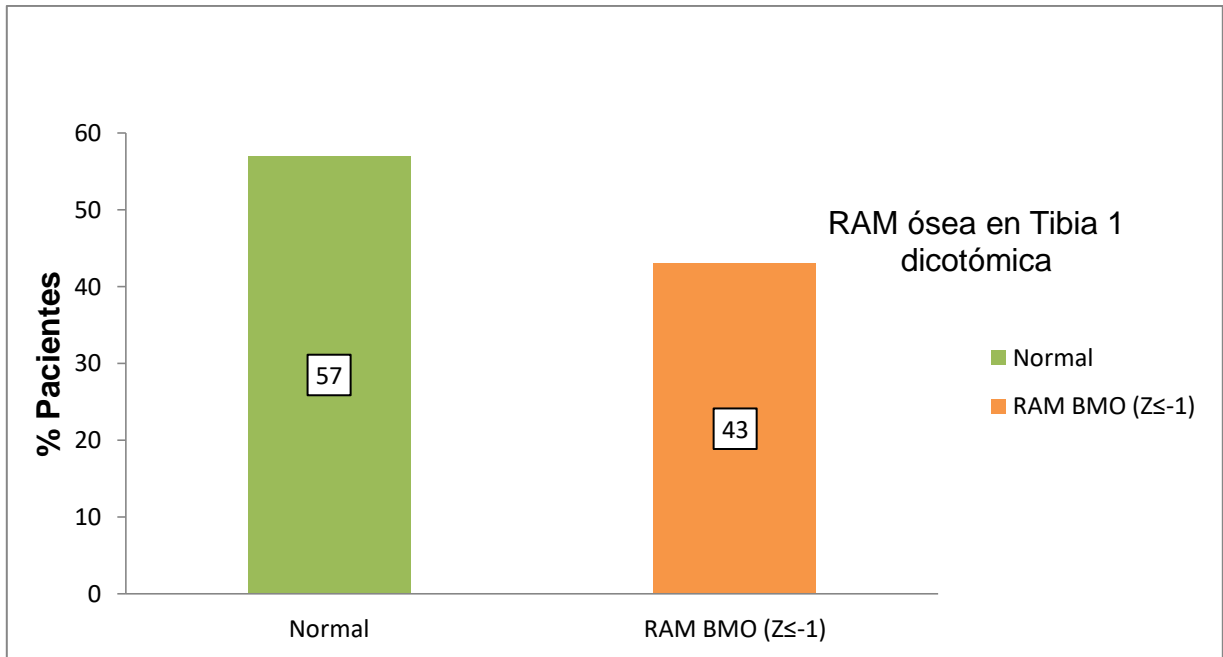
<b>Características demográficas</b>			
		<b>N =222</b>	<b>%</b>
Género (masculino)		131	59
Procedencia	HIMFG	157	71
	HPCMN	65	29
	<b>Mediana</b>	<b>RIQ (25,75)</b>	<b>p&lt;0.05*</b>
Edad (años)	9.0	(6,13)	0.105
Talla (cm)	128	(110.5,148.0)	<b>0.038</b>
Peso (Kg)	28.15	(21,46)	<b>&lt;0.001</b>

\*Prueba de Shapiro Wilk

**Tabla 10 Características clínicas de los pacientes de la población estudiada.**

<b>Características clínicas</b>			
		<b>N =222</b>	<b>%</b>
Tipo de tumor	Neoplasias Hematológicas	136	61
	Tumores sólidos	86	39
RAM en tibia BMO ( $\leq 1$ )		95	43
RAM en radio BMO ( $\leq 1$ ) (n=65)		30	46
	<b>Mediana</b>	<b>RIQ (25,75)</b>	<b>p&lt;0.05*</b>
Z score de tibia	-0.74	(-1.95,0.37)	<b>0.026</b>
Z score de radio	-1.05	(-2.35,-0.30)	0.223

\*Prueba de Shapiro Wilk



**Figura 14 Gráficos de frecuencias de las RAM ósea para tibia y radio de los pacientes de la población estudiada**

#### 4.1 Características de los sujetos de estudio de acuerdo con el tipo de tumor

- 1) Para el análisis bivariado las variables continuas se analizaron con las pruebas de U. Mann Whitney y  $X^2$  de Pearson dicotómicas para describir las características de los pacientes de estudio de acuerdo con el tipo de cáncer y buscar si existe alguna diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre los grupos de RAM ósea presente ( $BMO \leq -1$ ) y RAM ósea ausente ( $BMO > -1$ ), tabla 11.
  
- 2) La RAM radio se midió solamente en los pacientes de hospital HPCMN Siglo XXI y esta variable no tuvo diferencia significativa con respecto al tipo de cáncer, lo mismo ocurrió para la RAM tibia y las demás variables. La única variable con significancia estadística fue el hospital de procedencia HIMFG ( $p < 0.001$ ). tabla 11 y fig. 15.
  
- 3) En la población encontramos que la RAM tibia ( $BMO \leq -1$ ) se presentó en un 41% ( $n = 35$ ) para el grupo de tumores sólidos y en el grupo de neoplasias hematológicas fue 45% ( $n = 61$ ). Los resultados para la RAM radio ( $BMO \leq -1$ ) fueron en el grupo de tumores sólidos 53% ( $n = 20$ ) y en el grupo de neoplasias hematológicas 48% ( $n = 13$ ). El resto de los resultados se resumen en tabla 11, y fig. 16.

**Tabla 11 Análisis bivariado para tibia y radio & tipo de tumor.**

<b>Características de los sujetos de estudio de acuerdo al tipo de tumor</b>			
<b>VARIABLES DICOTÓMICAS</b>	<b>Tumor sólido N= 86</b>	<b>Neoplasias H. N= 136</b>	<b>Valor p</b>
	n (%)	n (%)	p<0.05*
<b>RAM en tibia (Z ≤ -1) BMO</b>	35 (41)	61 (45)	0.543 <sup>c</sup>
<b>RAM en radio (Z ≤ -1) BMO<sup>a</sup></b>	20 (53)	13 (48)	0.722
Procedencia (HIMFG)	48 (56)	109 (80)	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>
Género Masculino	49 (57)	82 (60)	0.624 <sup>c</sup>
	<b>RAM en tibia (Z ≤ -1) BMO</b>	<b>RAM en radio (Z ≤ -1) BMO<sup>a</sup></b>	
Género Femenino	37 (39)	17 (57)	0.641
Género Masculino	58 (61)	13 (43)	0.267
<b>VARIABLES CONTINUAS</b>			
	<b>Medianas (p25%, p75%)</b>	<b>Medianas (p25%, p75%)</b>	<b>Valor p<sup>**</sup></b>
Edad (años)	9 (6,12)	9 (6,13)	0.607
Altura (cm)	127 (111,145)	129 (111,149)	0.323
Peso (Kg)	27 (21,44)	29 (22,48)	0.322

<sup>a</sup> Sólo se muestreó a 65 sujetos del HPCMNSXXI (leucemias N=27, tumores sólidos N=38)

\*Prueba Chi<sup>2</sup> de Pearson.

\*\*Prueba de U de Mann-Whitney.

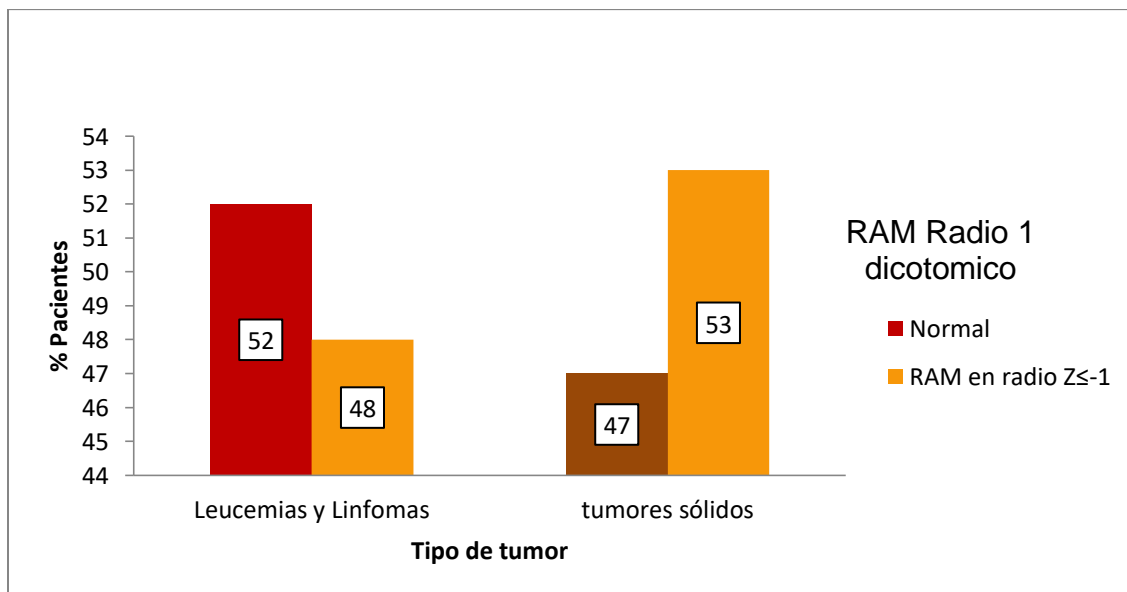
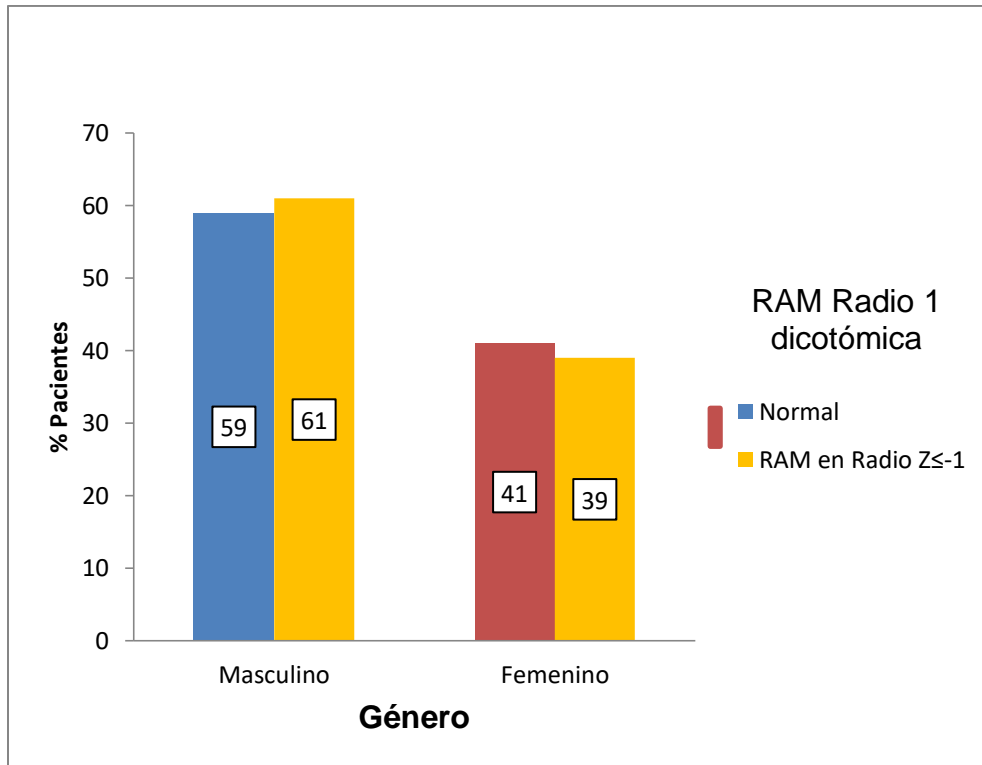


Figura 15 Gráficos de frecuencias de la variable RAM ósea en radio dicotómica género y tipo de tumor.

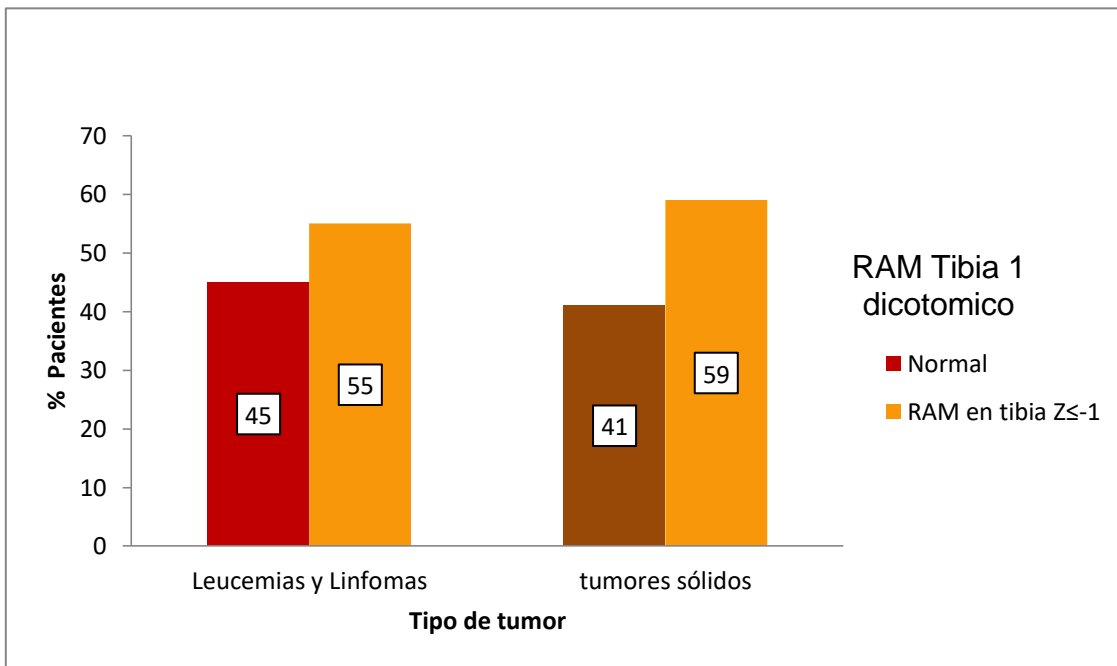
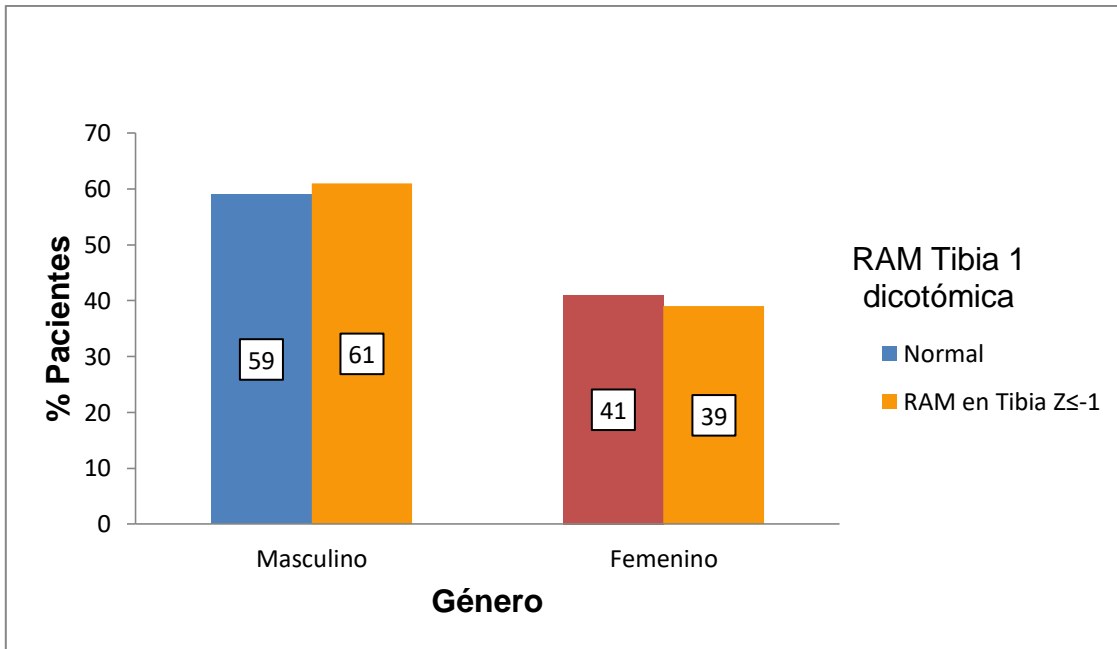


Figura 16 Gráfica de frecuencias para la RAM ósea en tibia dicotómica, género y tipo de tumor.

#### 4.2 Identificar si existen asociaciones significativas en las variables de interés.

Se realizaron modelos de regresión logística múltiple para las variables dependientes dicotómicas y de regresión lineal múltiple para las variables dependientes continuas. Los modelos fueron ajustados por edad, talla y peso.

Las variables dependientes para los modelos logísticos, fueron: RAM tibia, RAM radio y como grupo de riesgo seleccionamos el grupo de neoplasia hematológica por ser el de mayor prevalencia en nuestra población (destacando la LAL). Mientras que para los modelos lineales, las variables dependientes fueron: Zscore de tibia y Zscore de radio.

Como resultado de este análisis se observó que en los modelos para la RAM ósea y para el tipo de cáncer no existe significancia estadística en relación con el conjunto de variables. Sin embargo, para el modelo de Zscore tibia existe asociación para las variables edad, talla; además de una asociación limítrofe ( $p < 0.06$ ) para la variable neoplasia hematológica. El que este valor se comporte limítrofe puede ser indicativo de que pudiera requerirse un tamaño de muestra mayor para observarse una diferencia estadísticamente significativa. En el modelo de Zscore radio existe significancia solamente para la variable peso, ver Tabla 12.

La variable Zscore tiene la característica de estar conformada por valores continuos y esto permite analizar el efecto del valor de la BMO para cada medición. Al dicotomizar esta variable en RAM ósea presente y ausente, la variable Zscore pierde información en el análisis, por lo que podría ser esta la razón por la que no se observaron diferencias significativas en los modelos logísticos.



Tabla 12 Modelo de regresión múltiple logística y regresión lineal.

Modelo regresión logística múltiple y regresión lineal						
Variables dicotómicas	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6
	Neoplasia Hematológica	Neoplasia Hematológica	RAM tibia	RAM radio	Zscore tibia	Zscore radio
	OR	OR	OR	OR	$\beta$	$\beta$
RAM tibia ( $Z \leq -1$ ) BMO	1.27	—	—	—	—	—
RAM radio ( $Z \leq -1$ ) BMO <sup>a</sup>	—	0.72	—	—	—	—
Neoplasia Hematológica.	—	—	1.72	0.71	<b>-0.44**</b>	-0.25
Edad (años)	0.95	0.94	1.00	1.19	<b>-0.12*</b>	-0.11
Talla (cm)	1.01	1.06*	0.98	1.04	<b>0.03*</b>	<b>-0.02</b>
Peso (Kg)	1.00	0.96	0.98	0.93*	<b>0.01</b>	<b>0.06*</b>

a= Sólo se muestreo a 65 pacientes del HPCMNSXXI,

\*p<0.05,

\*\*p<0.07 (límitrofe)

## Capítulo V

### Discusión

El objetivo del presente estudio fue evaluar el estado óseo de los niños sobrevivientes a cáncer. Se realizó mediante la medición de la velocidad del sonido (SOS, expresado en Z score  $\leq -1$ )<sup>68-76</sup>, de los pacientes que finalizaron el tratamiento con quimioterapia y se encuentran en vigilancia de supervivencia. Este estudio se llevó a cabo en dos de los hospitales de mayor importancia del país para el tratamiento de cáncer infantil: HIMFG y HPCMN-Siglo XXI. En lo particular se hizo énfasis en la detección de baja masa ósea como una posible RAM del tratamiento con quimioterapia<sup>64-71</sup>.

La hipótesis planteada fue que “los pacientes pediátricos con tumores sólidos que terminaron su ciclo de quimioterapia y se encuentran en vigilancia, tendrían menor RAM óseas que los pacientes sobrevivientes a neoplasia hematológica<sup>31,41, 67-70, 79</sup>”.

En este trabajo, el análisis bivariado para RAM en tibia corroboró esta hipótesis. Resultaron significativas algunas variables asociadas como (peso, talla, edad y tipo de cáncer), lo cual concuerda con lo que han publicado otros estudios<sup>41,60-74 79</sup>. Sin embargo, al realizar el modelo multivariado, estos factores perdieron significancia, contrastando con aquellos estudios que reportan haber encontrado diferencias significativas, aunque estos estudios carecen de análisis multivariados<sup>34-36, 41-43-45, 79</sup>.

Se corroboró lo reportado en la literatura, donde los niños con leucemia linfocítica aguda (LLA)<sup>34-36, 41-43, 44-45, 79</sup> (cáncer de mayor prevalencia en nuestro país) presentaron mayores RAM ósea en tibia.

En el transcurso de esta investigación se pudo constatar la presencia de baja masa ósea como una posible RAM ósea en los niños que logran controlar y hasta vencer el cáncer, pero al ser dados de alta definitiva, son poco vigilados en consultas de seguimiento<sup>10, 13-15, 70-71, 79</sup>.

Por otra parte, consideramos que el empleo del ultrasonido QUS es una opción práctica y de bajo costo para el monitoreo de la calidad y estructura ósea para la población pediátrica, por no ser invasiva<sup>7,12, 73, 75, 80</sup>.

## Capítulo VI

### Conclusión

Este estudio se llevó a cabo en los hospitales HIMFG y HPCMN donde brindan el tratamiento para cáncer infantil mediante quimioterapia y radioterapia con un índice de sobrevivencia del 55.7% en especial en los padecimientos de Leucemias y linfomas del grupo de neoplasias hematológicas.

Al comparar las RAM tibia entre pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas contra aquellos con tumores sólidos, se observó que el 64.2% de los niños con neoplasias hematológicas presentan esta RAM y 35.8% para tumores sólidos ( $P=0.725$ ) [OR= 0.906 (0.521-1.574)]. Lográndose corroborar la hipótesis de trabajo.

Para el caso de las RAM radio los datos obtenidos para niños con neoplasias hematológicas fue del 43.3% y para tumores sólidos de 56.7% ( $P=0.673$ ) [OR= 1.235 (0.463-3.291)]. Observándose que este tipo de RAM es más frecuente en tumores sólidos

En México el empleo de QUS para la medición de BMO, aún es poco utilizado, como una aportación de este trabajo para aumentar el uso de esta técnica, elaboramos un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para estandarizar su manejo, con base en la literatura proporcionada por proveedor y la experiencia adquirida durante su uso<sup>7, 12, 73, 75,80</sup>

## Capítulo VII

### Prospectivas del trabajo

Continuar con esta investigación con un estudio de carácter longitudinal, para seguir conformando la base de datos de niños sobrevivientes a cáncer y localizar a aquellos que se encuentren en edad adulta.

Incluir análisis de laboratorio y gabinete, descripción y cuantificación de los esquemas de quimioterapia que se les han administrado; esto con la finalidad de poder relacionar la RAM ósea con la administración de medicamentos antineoplásicos.

## Anexos

### Anexo 1 Hoja de asentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO DE ADISTRAMIENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (MAYORES 8 AÑOS)

<b>Nombre del estudio:</b>	Estudio de Farmacovigilancia intensiva en alteraciones óseas en pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer y que recibieron quimioterapia: cohorte multicéntrica prospectiva.
<b>Lugar y fecha:</b>	Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI CDMX y Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).
<b>Número de registro:</b>	
<b>Justificación y objetivo del estudio:</b>	Eres uno de los niños que ha sobrevivido al cáncer y todo el proceso del uso de la quimioterapia ahora debemos de observar que tu calidad de vida y salud sea lo mejor posible. Es este estudio vamos a observar que el crecimiento de tus huesos se esté llevando al mismo ritmo que un niño sano de tu misma edad.
<b>Procedimientos:</b>	Te queremos invitar a participar en este estudio en el que si aceptas participar te pediremos que contestes unas preguntas sobre tu salud, te mediremos peso y talla, y por último te mediremos con un ultrasonido la estructura de tu hueso en antebrazo y pierna.
<b>Posibles riesgos y molestias:</b>	Este tipo de estudios no tiene ningún riesgo para tu salud.
<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</b>	Tu participación contribuirá a ampliar la información acerca de las alteraciones en huesos que pueden presentar pacientes como tu sobrevivientes a cáncer y que recibieron quimioterapia Por participar en el estudio no recibirás pago alguno, ni representa gasto para tus padres.
<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b>	El día de tu estudio se les entregará a tus padres el resultado impreso de la prueba de ultrasonido. Detalles de tu resultado y tratamiento lo recibirás de tu médico tratante el día de tu consulta.
<b>Participación o retiro:</b>	Si NO deseas participar en el estudio, este no afectará en nada tu tratamiento y la atención médica que hasta el día de hoy has recibido del IMSS Si en un principio deseas participar y después cambias de opinión, puedes abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quieras no modificará de ninguna manera los beneficios que tienes como derechohabiente del IMSS.
<b>Privacidad y confidencialidad:</b>	Tus datos personales están protegidos.
<b>Beneficios al término del estudio.</b>	Ni tu ni tus padres recibirá algún beneficio directo por participar en el presente estudio, sin embargo tu participación ayudará a ampliar la información acerca de las alteraciones en huesos que podrían presentar otros niños que están viviendo la misma situación que tu.

En caso de que tengas dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirte con: Dr. Rodolfo Rivas Ruiz (5554188712), Dra. Yadira Betanzos (5532238727) y QFB. Jeannette Hernández (55858537206)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el Asentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

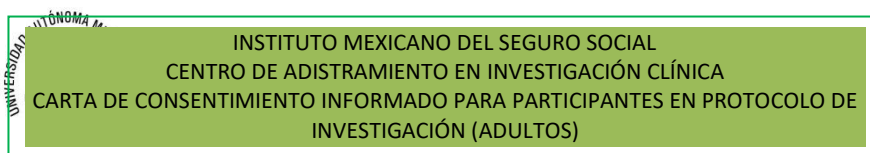
\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

1

## Anexo 2 Hoja de consentimiento informado



<b>Nombre del estudio:</b>	Estudio de Farmacovigilancia intensiva en alteraciones óseas en pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer y que recibieron quimioterapia: cohorte multicéntrica prospectiva.
<b>Lugar y fecha:</b>	Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI CDMX y Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)
<b>Número de registro:</b>	
<b>Justificación y objetivo del estudio:</b>	Gracias a los avances en el uso de la quimioterapia hoy en día el número de niños sobrevivientes a cáncer ha aumentado mucho, pero ahora debemos de observar que su calidad de vida y salud ósea tenga la menor cantidad de consecuencias. En este estudio observaremos si el crecimiento de los huesos de su hijo(a) se esté llevando al mismo ritmo que un niño sano de su misma edad.
<b>Procedimientos:</b>	1) En su cita se realizará una serie de cuestionarios clínicos y se registraran sus datos personales en una base de datos que se archivara por 5 años 2) Se le medirá a su hijo(a) peso y talla. 3) Se realizará la medición de ultrasonido en antebrazo y/o pierna para determinar las estructuras del hueso.* El tiempo aproximado que le llevará contestar los cuestionarios es de 10 minutos y el tiempo que nos tardaremos en hacer el ultrasonido es de 20 minutos.
<b>Posibles riesgos y molestias:</b>	La realización del ultrasonido no provoca ningún daño o molestia a su hijo. (a).
<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</b>	El resultado del estudio NO tendrá un beneficio directo, ni cambio en el tratamiento actual. Sin embargo, su participación contribuirá a ampliar la información acerca de las alteraciones de los huesos que pueden presentar los pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer y que recibieron quimioterapia Por participar en el estudio no recibirá pago alguno, ni representa gasto para usted.
<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b>	El día de su estudio se le entregará impreso el resultado de la prueba de ultrasonido. Detalles de sus resultados y tratamiento lo recibirá de su médico tratante el día de su consulta.
<b>Participación o retiro:</b>	Si usted NO desea participar o que su hijo participe en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud que hasta el momento se le han venido otorgando u otros servicios. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS, así mismo no se informará de su decisión a su médico tratante.
<b>Privacidad y confidencialidad:</b>	Sus datos están protegidos bajo las normas que marca La Ley General de Transparencia y Acceso a la Información vigilada por el Instituto de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales
<b>Beneficios al término del estudio.</b>	Al finalizar el estudio ni usted ni su hijo/a recibirá algún beneficio directo por participar en el presente protocolo, sin embargo su participación contribuirá a ampliar la información acerca las alteraciones en pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer que recibieron quimioterapia.

Libertad de consentimiento.

Yo \_\_\_\_\_ como tutor del paciente \_\_\_\_\_ doy consentimiento de que mi hijo participe en el proyecto de investigación titulado: " Estudio de Farmacovigilancia intensiva en alteraciones óseas en pacientes pediátricos sobrevivientes a cáncer y que recibieron quimioterapia: cohorte multicéntrica prospectiva" Entiendo que tengo libertad de abandonar o detener en cualquier momento mi hijo(a) pueda abandonar o detener su participación en dicho proyecto sin que esto afecte su atención médica o en otras aéreas dentro del sitio de realización del proyecto.

He leído este documento y recibí una copia del mismo, estoy enterado y entiendo los riesgos posibles. He tenido oportunidad de realizar preguntas y aclarar dudas a mi plena satisfacción con: Dr. Rodolfo Rivas Ruiz (5554188712), Dra. Yadira Betanzos (5532238727) o QFB. Jeannette Hernández (55858537206).

_____ <b>Nombre y firma del sujeto quien obtiene el Consentimiento</b>	_____ <b>Nombre y firma de</b>
_____ <b>Testigo 1</b>	_____ <b>Testigo 2</b>
_____ <b>Nombre, dirección, relación y firma</b>	_____ <b>Nombre, dirección, relación y firma</b>

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:  
Comisión de Ética de----- del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso  
Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.  
Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:





Anexo 3 Procedimiento Normalizado de Operación para el uso y calibración del QUS Sunlight MiniOmni y la serie Sunlight Omnisense, marca BeamMed.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN			
Titulo	Uso del equipo Ultrasonido cuantitativo (QUS) Sunlight MiniOmni y Sunlight serie Omnisense		
Realizo	QFB Jeannette Hernández Galván	Autorizo	M. en C. Alma Ibarra Cazares
Reviso	Dr. en C. Rodolfo Rivas Ruiz	Edición	1
Fecha de aprobación	30 Enero 2019	Fecha de Aplicación	30 Enero 2019

## 0 Introducción

El Ultrasonido cuantitativo (QUS), es un novedoso método de diagnóstico que fue introducido al mundo de la clínica en 1985.

### a) Fundamento:

Este sistema utiliza el principio de Fermat para identificar un patrón de emisión de ondas de ultrasonido, las cuales son propagadas en el tejido blando, y proyectadas contra el hueso, rebotadas en un patrón de ondas que siguen la ley de Snell, y se les llama velocidad del sonido (SOS por sus siglas en ingles speed of sound). La unidad de medición es metros/segundo (m/s). Las ondas sonoras van en el rango de los 20 kilo Hertz (kHz), fuera del rango audible. La velocidad de dispersión y atenuación de la intensidad de la señal están influenciadas por la temperatura del medio donde se realiza la medición, por lo que requiere que el transductor sea calibrado cada 2 horas para garantizar que los cambios de temperatura no afectaran el resultado y este sea reproducible. Es utilizado para dos tipos de mediciones: 1) la atenuación de la señal; y 2) la velocidad de transmisión a través del hueso. La proyección de estas señales generan un resultado cuantificable que al compararlo con tablas de poblaciones normales se puede determinar el estado en el que se encuentra la estructura <sup>41</sup>.

### b) Ventajas principales del QUS MimiOmni y Omnisense:

Debido a la naturaleza sistémica de la osteoporosis, tener una opción de medición en varios sitios proporciona una imagen general del esqueleto y ofrece muchas ventajas para el médico como son:

- 1) Ofrecer la posibilidad de medir de una a 4 zonas (Figura 1): Tibia, radio, falanges y metatarso, esto es de gran apoyo para hacer mediciones con buena precisión tanto en niños como en adultos.

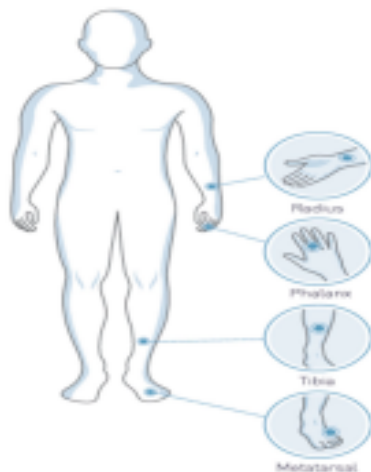


Figura 1 Zonas anatómicas donde se puede realizar la medición de SOS. User Guide, BeamMed 2010

- I) Es una técnica absolutamente inocua, cuyos aparatos son pequeños y portátiles, muy cómoda y sencilla de realizar.
- II) No requiere de una gran capacitación de los usuarios, pero si se recomienda capacitarlos con fundamentos y conocimientos básicos del equipo y permitir que realicen las mediciones hasta estar estandarizados para ello.
- III) Es una técnica de bajo costo económica y rápida de realizar.<sup>ii</sup>
- IV) La combinación de resultados de medición de diferentes sitios esqueléticos puede optimizar la evaluación del riesgo de fractura.
- V) El uso de múltiples sitios de medición permite a los médicos superar el dilema de cómo diagnosticar pacientes que clínicamente tienen osteoporosis pero sus resultados iniciales de medición de sitio único no lo respaldan.
- VI) Monitoreo de la respuesta al tratamiento: En este sentido el QUS representa un gran apoyo ya que los diferentes huesos responden al tratamiento a diferentes velocidades y grados. Al poder obtener mediciones de sitios múltiples, el médico puede identificar y controlar pequeños cambios óseos en un período de tiempo relativamente corto, lo que permite una mejor supervisión y decisiones de tratamiento al tratar la osteoporosis.

## 1 Procedimiento

### 1.1 Instalación del equipo:

- 1.1.1 El equipo QUS Miniomni y Omnisense es portátil y su unidad de transporte es en una maleta, la cual debe estar siempre en un lugar firme para evitar su caída (Figura 2).



Figura 2. Imagen del QUS y sus aditamentos

Una vez que el equipo es sacado de su maletín, se conecta todas las piezas incluyendo el cargador de energía y este a la corriente eléctrica, de la siguiente manera:

- 1.1.2 Para poder visualizar las mediciones en el QUS el equipo consta de un software y se recomienda que la computadora en el que se instale sea portátil, ligera y de uso exclusivo para el equipo, (Figura 3).



Figura 3. Instalación del QUS.

- 1.1.3 El cable USB que conectara al QUS con la computadora portátil (Figura 4) se recomienda que sea de uso exclusivo para el equipo y que siempre este dentro del maletín.



Figura 4. Conexión del cable USB del QUS con la computadora.

- 1.1.4 El transductor se conecta en la entrada (Figura 5) que está en la parte inferior del equipo girando al tope los tornillos con firmeza, de lo contrario podría constantemente mandar la señal de que se perdió la conexión del

Entrada del transductor.



Figura 5. Entrada del cable del transductor.

- 1.1.5 Al estar conectado todo los dispositivos abrir la aplicación del software, verificar que se esté detectando la señal del transductor, (en la parte superior izquierda está el botón que indica la señal).
- 1.1.6 El transductor debe de ser tratado con el mayor cuidado para evitar su caída, golpe o ser rayado. Siempre debe ser limpiado antes y después de su uso con una toalla limpiadora humedecida con un poco de alcohol o solo agua, siempre debe de estar colocado en su base, nunca sobre la mesa, ni sobre la computadora, ni en ninguna otra superficie. No utilizar otro tipo de solventes, como cloro u otro líquido para limpiar la superficie del equipo.

## 1.2 Verificación del sistema o calibración:

- 1.2.2 Seleccionar en la lista desplegable "Tipo de medida" la opción "verificación del sistema" (SQV).
- 1.2.3 Se coloca una cantidad generosa del gel en las superficies del transductor y del prisma llamado phantom (Figura 6). Verificar que el gel no haga burbujas.

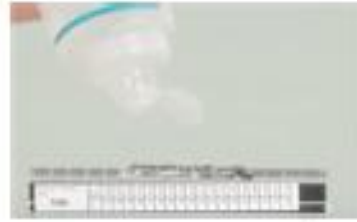


Figura 6. Aplicación del gel en el transductor y en el prisma para la calibración.

- 1.2.4 Colocar el prisma sobre el transductor haciendo un poco de presión para que no queden burbujas de aire entre sus superficies (Figura 7).



Figura 7. Unión del transductor con el prisma.

- 1.2.5 Presionar el botón verde de "Medición". El equipo realizara de 3 a 5 mediciones.  
1.2.6 Al terminar el ciclo de mediciones presionar el botón de "Resultado" y se abrirá una pantalla para introducir el valor de SOS. Este resultado lo obtenemos de la escala de temperaturas que tiene el prisma o Phantom por uno de los costados marcada de verde (Figura 8).



Figura 8. Observación de la temperatura en el prisma o phantom

- 1.2.7 La conversión de la temperatura del medio ambiente al valor de SOS se realiza con la escala de valores que está en el otro costado del prisma (Figura 9).



Figura 9. Obtención del valor del SOS del prisma.

- 1.2.8 En esa ventana colocar el número de 4 dígitos del valor de SOS, el software utiliza estos datos, los almacena y grafica como parte del control de calidad.



- 1.2.9 Si el resultado está dentro del rango permitido se procede a realizar las mediciones de SOS en el paciente.

### 1.3 Medición en Paciente

- 1.3.1 Seleccionar en la lista desplegable "Tipo de medida" la opción "medición múltiple" o si sólo mediremos una zona, se selecciona "medición única" (tibia, Radio, falange, metatarso).



- 1.3.2 Dar clic en la pestaña de "Propiedades" y seleccionar "tipo de paciente" que vamos a medir pediátricos o adultos,  
1.3.3 Para dar de alta en la base de datos un nuevo paciente, seguir los siguientes pasos:

- a) En el botón de archivo seleccionar nuevo paciente



- b) Introducir los datos demográficos y clínicos del paciente. (en el caso de pacientes pediátricos llenar la pantalla que solicita semanas de parto, edad al nacimiento, edad actual, pero al nacer y peso actual).

Patient Information	
Patient ID:	124579
Family Name:	Test Mini
First Name:	Test-Omiti
Date of Birth:	01/01/2000
Gender:	Female
Height:	140.0 cm
Weight:	44.00 kg
BMI:	22

#### 1.3.4 Medición en radio:

Con ayuda de la cinta medir de la punta del dedo medio a la base del codo la longitud de la extremidad y marcar con el plumón blanco una línea la mitad de esta longitud.



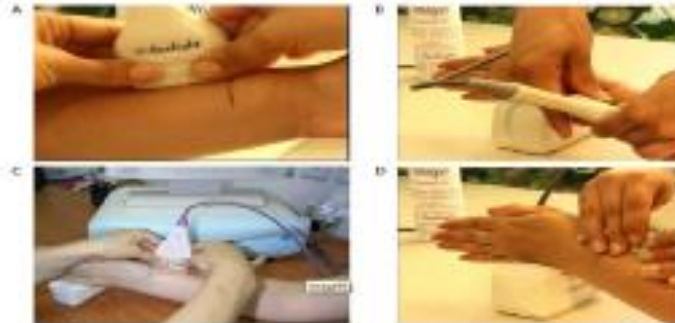
#### 1.3.5 Realizar la medición de SOS

Colocar una muestra generosa de Gel especial para medición de ultrasonido (no hay una marca específica), en la zona a medir, apoyar el antebrazo en el cojinetes azul.



- 1.2.6 Realizar la medición dando clic en el botón verde y estar siempre al pendiente de las señales acústicas que emite el QUS.

1.2.7 Importante colocar la sonda/transductor en el antebrazo y uno de los bordes debe de coincidir con la línea marcada. Hacer la medición pasando el transductor con movimientos que abarquen la zona del radio.



1.2.8 En la medición una parte de la pantalla tiene dos indicadores que proporcionan retroalimentación durante la medición de SOS. Estos guían al operador y aseguran un contacto acústico correcto con el área que se está escaneando.



1.2.9 Después de que el equipo QUS realiza de 3 a 5 mediciones, dar clic en el botón de "Resultados" para que el resultado sea registrado en la base de datos, de donde puede ser consultado las veces que se requiera o mandar a imprimir.

#### 1.2.10 Medición en Tibia

- El proceso es el mismo que en la medición de radio solo debemos tener en cuenta los cambios en la medición de la extremidad siguiendo los siguientes pasos:
- La forma de colocar la sonda en la tibia, encontrar el punto exacto de la distancia medida de la rodilla a la base del tobillo, usar un marcador de piel para dibujar una línea recta en la superficie dorso-anterior de la pierna, perpendicular a la dirección del hueso.



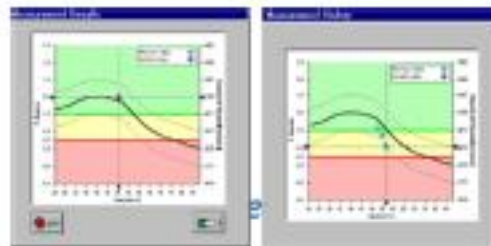


- c) Levante la pierna del paciente y coloque el tobillo sobre un reposapiernas. La altura del reposapiernas debe ser la misma que la altura de la silla.
- d) La pierna del paciente debe descansar cómodamente; si es necesario, la rodilla puede doblarse ligeramente para evitar la incomodidad al estirar demasiado la pierna.
- e) Se desinfecta la sonda y posteriormente se aplica una cantidad generosa de gel y también en la pierna sobre la línea.
- f) Se da clic al botón verde y se comienza a medir deslizando el transductor procurando abarcar la zona de la tibia. Dato importante el transductor debe colocarse de modo que la línea media que este tiene por un costado coincida con la línea marcada.



### 1.3 Visualización de los resultados.

Antes de ver los resultados, una medición debe repetirse al menos tres veces con resultados estadísticamente consistentes.



## 1.4 Reporte de resultados



## 1.5 Interpretación de los resultados

Para la interpretación de los resultados el Z-score es un parámetro muy socorrido y este es la diferencia entre el resultado de SOS del paciente y el SOS medio máximo de la población joven sana, en unidades de desviación estándar de la población. El valor positivo significa que el resultado medido está por encima del SOS promedio máximo, mientras que el valor negativo representa un valor que es más bajo que el SOS promedio máximo. Un valor de  $Z = -2$  significa que el SOS del paciente es dos desviaciones estándar de la población por debajo del SOS promedio máximo.

Como se observa en la gráfica y en el informe de medición la interpretación es la siguiente:

Verde: denota un área donde todos los valores de SOS son más altos que un puntaje Z de -1.0, que es el criterio de la OMS para una población sana.

Amarillo: denota un área donde todos los valores de SOS son más altos que un Z-score de -2.5 y menor que un T-score de -1.0, que es el criterio de la OMS para Osteopenia.

Rosa que denota un área donde todos los valores de SOS son más bajo que un T-score de -2.5, que es el WHO criterios para la Osteoporosis.

Bajo ciertas condiciones, el valor de Z-score de la medida puede estar fuera del rango de  $\pm 2.5$ . Por ejemplo: cuando se realiza una medición en un radio distal del paciente en un lugar donde una fractura ósea ocurrió en el pasado, la puntuación Z obtenida probablemente ser menor que -2.5.

En el caso anterior, así como cuando un resultado Z-score cae fuera del rango de  $\pm 3.25$  se sugiere volver a medir. En tal caso, aparecerá un cuadro emergente, con la leyenda: "El resultado de la medición es considerado excepcional. Se recomienda repetir la medida para certificar el resultado".

Los valores de referencia de este equipo son representativos geográficamente de los valores medios de la velocidad del sonido (SOS) por edad y sexo para los diferentes sitios

esqueléticos. Las bases de datos se obtuvieron para mujeres caucásicas en el Medio Oriente, mujeres y hombres caucásicos en América del Norte y mujeres y hombres asiáticos.

## 2.0 Revisión

Fecha	Edición	Cambio	Realizo
-------	---------	--------	---------

## 3.0 Bibliografía

---

<sup>1</sup> UserGuide, BeamMed 2010, Disponible en <https://www.bluestarindia.com>, consultado [ 22 de abril 2018]

<sup>2</sup>Ibáñez, R. (2003). Técnicas de medida de densidad de masa ósea. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 26, pp. 19-27). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud

Anexo 4 Cuestionario anual de salud niño/adolescente sobreviviente de cáncer infantil.

[Escribir texto]

**CLINICA DE SOBREVIVIENTE DE NIÑOS CON CÁNCER**

**ATENCION POSTRATAMIENTO ESPECIALIZADA PARA SOBREVIVIENTE DE CÁNCER INFANTIL**

**CUESTIONARIO ANUAL DE SALUD NIÑO- ADOLESCENTE**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_

CIUDAD: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_

NUMEROS DE TELEFONO: CASA: \_\_\_\_\_ EMPLEO: \_\_\_\_\_ CELULAR: \_\_\_\_\_

CON QUIEN VIVE USTED? \_\_\_\_\_

CONTACTO DE EMERGENCIA \_\_\_\_\_ PARENTESCO: \_\_\_\_\_ TEL: \_\_\_\_\_

1) QUIEN ES SU ONCÓLOGO \_\_\_\_\_

2) HA VISITADO ALGÚN MÉDICO, HA ESTADO HOSPITALIZADO O HA TENIDO ALGUNA CIRUGIA EL ULTIMO AÑO PASADO? \_\_\_\_\_

3) ANOTE TODOS LOS MEDICAMENTOS QUE TOMA REGULARMENTE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4) TIENE ALGUNA ALERGI A ? \_\_\_\_\_

5) LE HAN APLICADO ALGUNA VACINA DURANTE EL AÑO PASADO? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6) EDUCACIÓN:

¿EN QUE AÑO ESTUDIA USTED \_\_\_\_\_

¿DURANTE EL AÑO PASADO HA ACUDIDO A CLASES DE EDUCACIÓN ESPECIAL? \_\_\_\_\_

¿DURANTE EL AÑO PASADO HA ACUDIDO A CLASES DE SUPERDOTADOS? \_\_\_\_\_

¿TIENE ALGÚN PROBLEMA ACADÉMICO? \_\_\_\_\_

¿TIENE ALGÚN PROBLEMA DE COMPORTAMIENTO EN LA ESCUELA? \_\_\_\_\_

¿CUANTOS DÍAS ESTUVO AUSENTE DE LA ESCUELA EN EL ÚLTIMO AÑO? \_\_\_\_\_

7) ¿TIENE ALGÚN TRABAJO DESPUÉS DE LA ESCUELA O DE VERANO? \_\_\_\_\_

8) ¿HACE EJERCICIO O PRACTICA ALGÚN DEPORTE? CUAL? \_\_\_\_\_

NO

Rara vez

De 1 a 2 veces por semana:    menos de 30 min    De 30-60 min    mas de 60 min

De 3 a veces por semana:    menos de 30 min    De 30-60 min    mas de 60 min

¿PUEDE MANTENER EL MISMO RITMO DE JUEGO QUE SUS AMIGOS USANDO JUEGOS O PRACTICAS ALGÚN DEPORTE ?

9) ¿TIENE USTED ALGUNO DE LOS SIGUIENTES PROBLEMAS:

SENSACIÓN FRECUENTE DE CANSANCIO/FATIGA	SI	NO
PERDIDA DE PESO INEXPLICABLE	SI	NO
AUMENTO DE PESO INEXPLICABLE	SI	NO
PIRE INEXPLICABLE O SUDOR NOCTURNO	SI	NO

DOLOR FRECUENTE EN LOS MUSCULOS	SI	NO	
OTROS DOLORES FRECUENTES	SI	NO	
TEMBLORES EN LAS MANOS	SI	NO	
PROBLEMAS DE COORDINA	SI	NO	
ATAQUES, CONVULSIONES	SI	NO	
MAREOS	SI	NO	
PROBLEMAS DE MEMORIA	SI	NO	
SENSACION DE TRISTEZA/DECAIMIENTO	SI	NO	
SENSACION DE PREOCUPACION	SI	NO	
CAMBIOS DE HUMOR FRECUENTE	SI	NO	
DIFICULTAD PARA DORMIR	SI	NO	
¿USA DROGAS ILEGALES?	SI	NO	
FUMA?	SI	NO	CUANTOS CIGARRILLO/DIA:
HA FUMADO ALGUNA VEZ ?	SI	NO	¿POR CUANTO TIEMPO?
¿ALGUIEN FUMA EN CASAS?	SI	NO	
TOMA CERVEZA, LICOR, VINO?	SI	NO	
¿COMO CATALOGA SU SALUD?	EXCELENTE	MUY BUENO	BUENO
	ACEPTABLE	MALO	

10) DURANTE LAS **CUATROS SEMANAS PASADAS:**

DUERMO BIEN POR LA NOCHE	NUNCA	RARA VEZ	DE VEZ EN CUANDO	LA MAYOR PARTE	SIEMPRE
CUANDO ME DESPIERTO ME SIENTO CANSADO	NUNCA	RARA VEZ	DE VEZ EN CUANDO	LA MAYOR PARTE	SIEMPRE
TENGO SUFICIENTE ENERGIA	NUNCA	RARA VEZ	DE VEZ EN CUANDO	LA MAYOR PARTE	SIEMPRE
MI FATIGA INTERFIERE CON MIS ACTIVIDADES DIARIAS	NUNCA	RARA VEZ	DE VEZ EN CUANDO	LA MAYOR PARTE	SIEMPRE
CUANTAS HORAS DUERME USTED?	MENOS 4	DE 4-5	DE 6-7	8- O MAS	
CUANTAS HORAS DESPIERTA DURANTE LA NOCHE?	0	1	2	3	4 O MA

[Escribir texto]

11) TIENE HIJOS?

12) DURANTE EL AÑO PASADO A ADOPTADO?

13) DURANTE EL AÑO PASADO ALGUIEN DE SU FAMILIA ( PAPA O MAMA, HERMANOS, ABUELOS, TIOS , TIAS, Y PRIMOS) LE HAN DIAGNOSTICADO CANCER? \_\_\_\_\_  
CUAL? \_\_\_\_\_

14) TIENE ALGUN OTRO PROBLEMA MEDICO O PRECUPACION DE SU SALUD QUE NO SE PRESENTA EN ESTE CUESTIONARIO?

SI NO

CUAL \_\_\_\_\_

15) QUE IDIOMA HABLA USTED? \_\_\_\_\_

**SOLO PARA MUJERES**

16) HA TENIDO USTED UNA MESTRUACION DURANTE EL AÑO PASADO?

SI NO

SI ES ASI, CUAL ES LA FECHA DE SU ULTIMA MENSTRUACION? \_\_\_\_\_

CON QUE FRECUENCIA SON SUS MENSTRUACIONES ? CADA \_\_\_\_ DIAS

CUANTO DURAN SUS MENSTRUACIONES ? \_\_\_\_\_ DIAS

SI CICLO ES : REGULAR \_\_\_\_\_ IRREGULAR \_\_\_\_\_

17) LE HAN HECHO UN EXAMEN PELVICO, PAPANICOLAU O EXAMEN DE SENOS EN EL ULTIMO AÑO? \_\_\_\_\_

18) TOMA PILDORA ANTICONCEPTIVAS U OTRAS HORMONAS?

SI ES ASI , ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_

19) SE HACE USTED AUTO-EXAMEN DE SENOS? \_\_\_\_\_

## Referencias

---

- <sup>1</sup> Selene Guadalupe Huerta Olvera. Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Conceptos, aplicaciones y ejemplificación de casos. 1er. Edición. Editorial Manual Moderno 2019.
- <sup>2</sup> Organización Panamericana de la Salud. (2013). Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia Planes de Gestión de Riesgos para las Américas. Recuperado el 15 de Mayo 2019 de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-planos-de-gestion-de-riesgo.pdf>.
- <sup>3</sup> Organización Panamericana de la Salud. (2010). "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". Recuperado el 15 de Mayo 2019 de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
- <sup>4</sup> Juárez-Ocaila, S., Mejía-Aranguré, J. M., Rendón-Macías, M. E., Kauffman-Nieves, A., Yamamoto-Kimura, L. T., & Fajardo-Gutiérrez, A. (2003). Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gaceta médica de México*, 139(4), 325-336.
- <sup>5</sup> Aranguré, J. M. M., Aguilar, H. F., Muñoz, I. J., Langle, J. V., Eternod, J. G., Saldívar, M. L. P., ... & Gutiérrez, A. F. (2005). Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 43(1), 25-37.
- <sup>6</sup> Kelsey, J. L., & Hoffman, S. (1987). Risk factors for hip fracture. *The New England journal of medicine*, 316, 404-406.
- <sup>7</sup> Ibáñez, R. (2003). Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 26(3), 19-27.
- <sup>8</sup> Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia, México 19-Julio-2017.
- <sup>9</sup> Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia, México 19-Nov-2014.
- <sup>10</sup> Morris, E. B., Shelso, J., Smeltzer, M. P., Thomas, N. A., Karimova, E. J., Li, C. S., & Kaste, S. C. (2008). The use of bone age for bone mineral density interpretation in a cohort of pediatric brain tumor patients. *Pediatric radiology*, 38(12), 1285.
- <sup>11</sup> Rodríguez-Reyes, M. C., & Galván-Canchila, D. M. (2014). Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia Linfoblástica aguda. *Univ. salud*, 16(1), 112-119.
- <sup>12</sup> Gonnelli, S., & Cepollaro, C. (2002). The use of ultrasound in the assessment of bone status. *Journal of endocrinological investigation*, 25(4), 389-397.



- 
- <sup>13</sup> Azcona, C., Burghard, E., Ruza, E., Gimeno, J., & Sierrasesúmaga, L. (2003). Reduced bone mineralization in adolescent survivors of malignant bone tumors: comparison of quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 25(4), 297-302.
- <sup>14</sup> González, L. A., Vásquez, G. M., & Molina, J. F. (2009). Epidemiología de la osteoporosis. *Revista colombiana de reumatología*, 16(1), 61-75.
- <sup>15</sup> Gordon, C. M., Leonard, M. B., & Zemel, B. S. (2014). 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *Journal of Clinical Densitometry*, 17(2), 219-224
- <sup>16</sup> Farmacovigilancia Disponible en: [www.paho.org/hq/index.php/health-pharmacovigilance](http://www.paho.org/hq/index.php/health-pharmacovigilance). [Consultado 14 de Abril 2017]
- <sup>17</sup> COFEPRIS (2017). Farmacovigilancia. Recuperado el 15 de mayo del 2017 de: [www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/fv4.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/fv4.pdf).
- <sup>18</sup> COFEPRIS (2017). Introducción a la farmacovigilancia. Recuperado el 15 mayo del 2017 de: [www.cofepris.gob.mx/Documents/Bibliografias/Medicamentos/introfarma.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/Documents/Bibliografias/Medicamentos/introfarma.pdf)
- <sup>19</sup> COFEPRIS (2017). Farmacovigilancia en México. Recuperado el 20 de octubre del 2019 de <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>.
- <sup>20</sup> Seruga, B., Sterling, L., Wang, L., & Tannock, I. F. (2010). Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 29(2), 174-185.
- <sup>21</sup> Castellanos-Olivares, A., & Vásquez-Márquez, P. I. (2016). ¿Qué es la medicina basada en evidencias? *Revista Mexicana de Anestesiología*, 39(S1), 236-239. Consultado: marzo 2018 en: [www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas161cc.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas161cc.pdf)
- <sup>22</sup> Brito Sosa, G., González Capote, A., & Cruz Rodríguez, P. (2010). Origen, evolución y reflexiones sobre la medicina basada en la evidencia. *Revista Cubana de Cirugía*, 49(2), Recuperado 12 de Abril del 2017 de [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932010000200014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932010000200014)
- <sup>23</sup> Lam Díaz, R. M., Oliva Pérez, M., Hernández Ramírez, P., & Milanés Roldán, M. T. (2002). Medicina basada en la evidencia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 18(3), 0-0. [Consultado 10 de Abril 2017]. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552005000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552005000100001)
- <sup>24</sup> Rubio, J. A. A., & Bernal, E. T. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *GAMO*, 14(2). Recuperado 31 Julio 2018 de: [www.gamosmeo.com/temp/GAMO\\_V14\\_No2-2015.pdf](http://www.gamosmeo.com/temp/GAMO_V14_No2-2015.pdf).

---

<sup>25</sup> Mariana Patricia Aguirre Rueda, "Resumen de Farmacovigilancia y Normas oficiales Mexicanas", mayo 2016 , México [consultado 16 de septiembre 2017] Disponible en: <http://aguirreruedaeconomia.blogspot.mx/2016/05/resumen-de-farmacovigilancia-y-normas.html>

<sup>26</sup> Farmacovigilancia intensiva. Recuperado el 05 de enero del 2018 de [www.farmacovigilancia.com.mx/alcance.html](http://www.farmacovigilancia.com.mx/alcance.html).

<sup>27</sup> Farmacopea de los Estados Unidos mexicanos. Actividades de farmacovigilancia y tecnovigilancia. Recuperado el 07 enero 2018 de [www.farmacopea.org.mx/Repositorio/Documentos/484.pdf](http://www.farmacopea.org.mx/Repositorio/Documentos/484.pdf)

<sup>28</sup> Talavera-Piña, J.O. et al. (2013). Investigación Clínica: en busca de la certidumbre. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 51(1), 10-83.

<sup>29</sup> COFEPRIS (16/04/2015), Marco Jurídico de Farmacovigilancia, SSA, 1,3. [consultados 10 de octubre 2017]. Disponible en: [www.aguirreruedaeconomia.blogspot.mx/2016/05/resumen-de-farmacovigilancia-y-no](http://www.aguirreruedaeconomia.blogspot.mx/2016/05/resumen-de-farmacovigilancia-y-no)

<sup>30</sup> M.C. Humberto E. Aguilar Durán, M.S. Lizbeth Medina M (2018). ¿Qué es la farmacovigilancia? revista COFEPRIS Protección y salud, México. Recuperado 30 de julio del 2018 de <http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no2/expertos.html>

<sup>31</sup> Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia (2018). Septiembre, mes de Concientización del Cáncer Infantil. Recuperado el 15 de Mayo de 2019 de <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/septiembre-mes-de-concientización-del-cáncer-infantil?idiom=es>

<sup>32</sup> Secretaria de Salud. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA) (2008), Cáncer infantil, recuperado 12 de mayo del 2019 de [www.censia.salud.gob.mx](http://www.censia.salud.gob.mx)

<sup>33</sup> Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2010). Censo de población y vivienda. Estadística para cáncer infantil. Recuperado el 25 de Febrero de 2016 de <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/Proyectos/bd/conteos/conteo2010/PT.asp?&s=est&c=17352>

<sup>34</sup> Pérez-Saldivar, M. L., Fajardo-Gutiérrez, A., & Bernáldez-Ríos, R. (2011). Childhood acute leukemias are frequent in México City. *Descriptive epidemiology*,

<sup>35</sup> Fajardo-Gutiérrez, A. (2005). Mortalidad por cáncer en niños. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 62(1), 1-3.

---

<sup>36</sup> Ibarra-Ríos, D., Zapata-Tarres, M., Villanueva-García, D., Peña-del Castillo, H., Dorantes-Acosta, E. M., & Juárez-Villegas, L. E. (2018). Leucemias neonatales: experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). *Acta pediátrica de México*, 38(6), 394-401.

<sup>37</sup> Centro Nacional para la Salud de la infancia y la Adolescencia (2019). Cáncer Infantil en México: datos epidemiológicos del Cáncer en la infancia y la Adolescencia con base en el Registro de cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA). Recuperado el 30 de mayo de 2019 de [www.gob.mx/salud/censia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956?](http://www.gob.mx/salud/censia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956?)

<sup>38</sup> Dirección General de Información en Salud (2016), Cubos dinámicos. Recuperado el 30 de marzo de 2019 de [www.dgjis.salud.gob.mx/cubos/](http://www.dgjis.salud.gob.mx/cubos/)

<sup>39</sup> Organización Mundial de la Salud (2014). Temas de Salud, Cáncer. Recuperado el 16 de febrero de 2018 de <http://www.who.int/topics/cancer/es/>

<sup>40</sup> Barroso, E., Rendón, J., Medina, R., Mora, T., & Mora, S. D. L. (1986). Registro nacional del cáncer: estado actual y perspectivas. *Rev. Inst. Nac. Cancerol. (Mex)*, 32(3/4), 190-203.

<sup>41</sup> Hunger, S. P., Lu, X., Devidas, M., Camitta, B. M., Gaynon, P. S., Winick, N. J., ... & Carroll, W. L. (2012). Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(14), 1663-1669.

<sup>42</sup> The American Cancer Society Inc. "What is Childhood Cancer?" (2009), recuperado 12 de mayo de 2019 de [www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI241XIntroduction\\_7.aspsitearea](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI241XIntroduction_7.aspsitearea)

<sup>43</sup> Azcona, C., Garraus, M., & Sierrasesúmaga, L. (2011). Repercusión del tratamiento antitumoral en la masa ósea, de niños y adolescentes supervivientes de cáncer. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 2(suppl), 37-41

<sup>44</sup> Blasco A., Caballero, C. (2013) Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Sociedad Española de Oncología Médica. Recuperado el 11 de Julio de 2019 de <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>

<sup>45</sup> Montero, A., Hervás, A., Morera, R., Sancho, S., Córdoba, S., Corona, J. A., & Ramos, A. (2005). Control de síntomas crónicos: Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 41-50.

---

<sup>46</sup> Hurley, L. H. (2002). DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2(3), 188-200.

<sup>47</sup> Castelán-Martínez, O.D. (2010). Variantes genéticas implicadas en la pérdida de la audición en niños con cáncer bajo tratamiento con cisplatino. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de México.

<sup>48</sup> American Cancer Society (2017). Efectos tardíos del tratamiento contra el cáncer infantil. Recuperado 08 de Mayo de 2019 de <https://www.cancer.org/es/tratamiento/los-ninos-y-el-cancer/cuando-su-hijo-tiene-cancer/efectos-tardios-del-tratamiento-contra-el-cancer-infantil.html>

<sup>49</sup> Sociedad Española de Oncología Médica (2011). Importancia de la investigación clínica en oncología. Recuperado el 20 de abril de 2018 de [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/F\\_Oncovida\\_20.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/F_Oncovida_20.pdf).

<sup>50</sup> Consejo de Salubridad General (2018) Protocolos técnicos para tratamientos de cáncer en niño. Identificación y medicamentos asociados a gastos catastróficos. Recuperado 15 de mayo del 2019 de <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/gastos-catastroficos/protocolos.html>

<sup>51</sup> Vademecum España. (2019). IPPA antineoplásicos. Recuperado el 15 de Mayo 2019 de <https://www.vademecum.es>.

<sup>52</sup> Vademecum México. (2019). IPPA antineoplásicos. Recuperado el 15 de Mayo 2019 de <https://www.vademecum.mx>.

<sup>53</sup> Aguirre-Rueda, M. (2016). Resumen de Farmacovigilancia y Normas oficiales Mexicanas. Recuperado el 16 de septiembre de 2017 de <http://aguirreruedaeconomia.blogspot.com/2016/05/resumen-de-farmacovigilancia-y-normas.html>

<sup>54</sup> Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios. (2018). Introducción a la farmacovigilancia, Recuperado el 15 de mayo de 2019 de [www.cofepris.gob.mx/Documents/Bibliografias/Medicamentos/introfarma.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/Documents/Bibliografias/Medicamentos/introfarma.pdf)

<sup>55</sup> Organización Panamericana de la salud. (2015). Farmacovigilancia. Recuperado 14 de Abril de 2019 de [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7895:2012-pharmacovigilance&Itemid=39715&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895:2012-pharmacovigilance&Itemid=39715&lang=es)

<sup>56</sup> Dra. Ana Blasco, Dra. Cristina Caballero (2013), Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Recuperado 30 de mayo del 2019 de [www.seom.org](http://www.seom.org)

- 
- <sup>57</sup> Santolaya, M. E., Álvarez, A. M., Becker, A., Cofré, J., Enríquez, N., O’Ryan, M., & Varas, M. (2001). Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *Journal of clinical oncology*, 19(14), 3415-3421.
- <sup>58</sup> Levine, A. S., & Pizzo, P. A. (1979). Managing infections in children with cancer. *Pediatric annals*, 8(1), 65-92.
- <sup>59</sup> Potter, S. (1981). Critical infections in the pediatric oncologic patient. *The Nursing clinics of North America*, 16(4), 699-706.
- <sup>60</sup> Abraham, J. L., Banffy, M. B., & Harris, M. B. (2008). Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: “all I care about is walking and living my life”. *Jama*, 299(8), 937-946.
- <sup>61</sup> Treepongkaruna, S., Thongpak, N., Pakakasama, S., Pienvichit, P., Sirachainan, N., & Hongeng, S. (2009). Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 31(11), 812-815.
- <sup>62</sup> Wouters, K. A., Kremer, L. C., Miller, T. L., Herman, E. H., & Lipshultz, S. E. (2005). Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British journal of hematology*, 131(5), 561-578.
- <sup>63</sup> Kaste, S. C., Rodriguez-Galindo, C., & Furman, W. L. (1999). Imaging pediatric oncologic emergencies of the abdomen. *American journal of roentgenology*, 173(3), 729-736.
- <sup>64</sup> Reddy, A. T., & Witek, K. (2003). Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Current neurology and neuroscience reports*, 3(2), 137-142.
- <sup>65</sup> Hernández, C., Isabel, M., Talesnik, G., García, B., Reyes, G., & Loreto, M. (2003). Enfrentamiento clínico de la osteoporosis en el niño. *Revista chilena de pediatría*, 74(6), 568-577.
- <sup>66</sup> Yeste, D., Clemente, M., Campos, A., Fábregas, A., Soler, L., & Carrascosa, A. (2017). Osteoporosis en pediatría. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 8(1), 73-85.
- <sup>67</sup> Brunetto, O. H. (2006). Osteoporosis en pediatría. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 43(2), 90-108.
- <sup>68</sup> Muñoz, M., Varsavsky, M., & Avilés, M. (2010). Osteoporosis. Definición. *Epidemiología, Revista de osteoporosis y metabolismo mineral*, 2(3), S5-S7.

- 
- <sup>69</sup> Van der Sluis, I. M., & de Muinck Keizer-Schrama, S. M. (2001). Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14(7), 817-832.
- <sup>70</sup> Robledillo, J. L. (2017). Evaluación y tratamiento de la osteoporosis en niños. *Pediatría Integral*, XXI(3), 60-160.
- <sup>71</sup> Riggs, B. L., & Melton III, L. J. (1986). Involutional osteoporosis. *New England journal of medicine*, 314(26), 1676-1686.
- <sup>72</sup> Ibáñez, R. (2003). Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 26(3), 19-27.
- <sup>73</sup> Guglielmi, G., de Terlizzi, F., Scalzo, G., Battista, C., & Scillitani, A. (2010). Cortical thickness and medullary canal dimensions of the bone phalanx are predicted by quantitative ultrasound parameters. *Journal of Clinical Densitometry*, 13(2), 219-227.
- <sup>74</sup> Santos, P. O., Duque, J. J., & Lucas, J. C. (2017). Impacto de los hábitos sobre la mineralización ósea durante la etapa de la juventud. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 2(4), 33-37.
- <sup>75</sup> BeamMed (2010). Bone Sonometer User Guide. Recuperado el 14 de abril 2017 de <https://vdocuments.mx/miniomni-ug-ce-version-rev-03.html>.
- <sup>76</sup> International Osteoporosis Foundation. (2017). Compendio de Osteoporosis de la IOF. Recuperado el 10 de mayo 2019 de [share.oifbonehealth.org](http://share.oifbonehealth.org)
- <sup>77</sup> Talavera-Piña, J.O. & Rivas-Ruiz, R. (2011). Estadística médica. Recopilación con fines didácticos *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 49 (4), 401-405.
- <sup>78</sup> Talavera-Piña, J.O. & Rivas-Ruiz, R. (2014). Estadística médica. Recopilación con fines didácticos *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52 (3), 501-565.
- <sup>79</sup> Kang, M. J., & Lim, J. S. (2013). Bone mineral density deficits in childhood cancer survivors: Pathophysiology, prevalence, screening, and management *Korean Journal of pediatrics*, 56(2), recuperado 19 de mayo 2019 de [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589592/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589592/).
- <sup>80</sup> Rivas-Ruiz, R. (2010). Ultrasonido cuantitativo (QUS) en la evaluación de la salud ósea en población mexicana. Tesis de Doctorado. Universidad Autónoma de México