



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES
TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 -
FEBRERO 2019

Tesis

Para optar el título profesional de:

Químico Farmacéutico

Presentado por:

Autor: CANELO CHAVEZ, LUIS LORENZO

Código orcid: 0000000292405827

2021

LIMA – PERÚ

Tesis

PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES
TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 -
FEBRERO 2019

Línea de investigación

Salud, enfermedad y ambiente

Asesora

Dra. EMMA CALDAS HERRERA

Código orcid: 0000000315012090

DEDICATORIA

A mis padres Nelly Chávez y Luis Canelo, las personas quienes más admiro, que con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a completar una de mis metas y apoyarme hasta el final de ella, gracias por inculcar en mí el ejemplo de resiliencia y humildad, de no temer a las adversidades porque Dios está conmigo siempre.

A mis hermanos Enrique, Nelly y Elizabeth por su cariño y apoyo incondicional, durante el proceso de mi formación personal. A todos mis sobrinos porque quiero ser una persona ejemplar y que ellos también puedan cumplir sus sueños y no rendirse.

A todos los niños y padres del servicio de Hemato-Oncología pediátrica del hospital HNERM, quiénes me inspiraron con este proyecto y me enseñaron el significado de la palabra “valentía”.

AGRADECIMIENTO

Agradecer a mi asesora Dra. Emma Caldas, el Dr. Ambrosio y a los profesionales de la salud, Químicos Farmacéuticos, Licenciadas y Médicos del hospital Rebagliati, que intervinieron en este proyecto, por sus consejos y guía antes y durante este proceso.

INDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
INTRODUCCION	iii
CAPITULO I: EL PROBLEMA:	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.2.1. Problema general	2
1.2.2. Problemas específicos	2
1.3. Objetivos de la investigación	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
1.4. Justificación de la investigación	3
1.5. Limitaciones de la investigación	4
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1. Antecedentes de la Investigación	5
2.2. Bases teóricas	8
2.2.1. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).....	8
2.2.2. Uso de L-Asparaginasa (L-ASP) en el tratamiento de LLA.....	12
2.2.3. Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMs):.....	14
2.2.3.1. Clasificación según su incidencia.....	16
2.2.3.2. Características sintomatológicas	16
2.2.3.3. Evaluación de la causalidad de las RAM.....	17
CAPITULO III: METODOLOGÍA	19
3.1. Método de la investigación	19
3.2. Enfoque de la investigación	19
3.3. Tipo de investigación	19
3.4. Diseño de la investigación	19
3.5. Población y muestra	20
3.6. Variables y operacionalización	20
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	21
3.7.1. Técnica	22
3.7.2. Descripción	22
3.7.3. Validación	22
3.7.4. Confiabilidad	22
3.8. Procesamiento y análisis de datos	23

3.9. Aspectos éticos	23
CAPITULO IV: PRESENTACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	24
4.1. Resultados	24
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados.....	24
4.1.2. Discusión de resultados.....	32
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	34
5.1. Conclusiones	34
5.2. Recomendaciones.....	35
REFERENCIAS.....	36
ANEXOS	39
Anexo 1: Matriz de consistencia.....	39
Anexo 2: Instrumentos	40
Anexo 3: Validez del instrumento	47
Anexo 4: Confiabilidad del instrumento	50
Anexo 5: Aprobación del Comité de Ética	51
Anexo 6: Carta de Aprobación de la Institución para la Recolección de Datos	52
Anexo 7: Informe de Turnitin.....	54
Anexo 8: Otros	55
Solicitud de historias clínicas de pacientes del servicio de Hematología pediátrica del HNERM.....	55
Esquemas de tratamiento de Leucemia Linfoblástica en donde se usa L-Asparaginasa	56
Pruebas de sensibilidad para L-Asparaginasa.....	58
Interconsultas con inmunología para determinar la prueba de sensibilidad frente a L-Asparaginasa	59
Hojas de reporte de notificación de RAMs a L-Asparaginasa del servicio de Hematología pediátrica.....	60
Reacciones adversas a L-Asparaginasa en el servicio de Hematología pediátrica.....	62

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Tipos de Leucemia en niños	10
Tabla 2 Vida media L-ASP	13
Tabla 3 Equivalencia de dosis medica	13
Tabla 4 Tipos de RAM.....	14
Tabla 5 Características sintomatológicas de las RAM.....	16
Tabla 6 Variable prevalencia de reacción adversa	21
Tabla 7 Prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años con LLA, tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019.....	24
Tabla 8 Descripción de la RAM	25
Tabla 9 Incidencia de la RAM.....	26
Tabla 10 Grado de severidad.....	27
Tabla 11 Severidad	27
Tabla 12 Tipo del medicamento l-Asparaginasa	28
Tabla 13 Esquema del medicamento l-Asparaginasa	29
Tabla 14 Dosis del medicamento l-Asparaginasa	29
Tabla 15 Evaluación de causalidad	30
Tabla 16 Categorías del algoritmo de Karch y lasagna.....	31

INDICE DE FIGURAS

Figure 1 Descripción de las RAMs por l-Asparaginasa.....	26
Figure 2 Incidencia de las RAMs por l-Asparaginasa	26
Figure 3 Grado de severidad de las RAMs por l-Asparaginasa.....	27
Figure 4 Severidad de las RAMs por l-Asparaginasa.....	28
Figure 5 Tipo de l-Asparaginasa que causa la RAMs.....	28
Figure 6 Esquema de l-Asparaginasa que causa la RAMs	29
Figure 7 Dosis de l-Asparaginasa que causa la RAMs	30
Figure 8 Criterio de evaluación de la RAMs.....	31
Figure 9 Gravedad de las RAMs.....	32

RESUMEN

El presente trabajo desarrollado se denomina “Prevalencia de reacciones adversas en pacientes tratados con l-Asparaginasa del servicio de hematología pediátrica del HNERM, enero 2018 - febrero 2019”. Con el siguiente **objetivo:** Determinar la prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años con LLA, tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019. La **Metodología** empleada, fue de enfoque cuantitativo debido al uso de métodos estadísticos el análisis e interpretación de datos, tipo de investigación: básica con carácter descriptivo y retrospectivo, de diseño: no experimental, la población estuvo constituida por 56 historias clínicas de pacientes, de las cuales 382 veces se usó el medicamento; así mismo, esta población se considera como un estudio censal porque se trabaja el estudio con la totalidad de la población del servicio, obteniendo como **Resultado:** La prevalencia fue de 3.93%, entre las características de las reacciones adversas en relación al medicamento l-Asparaginasa usado en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica se encuentra: la RAM más común del cual 13.33% presentaron Pápula eritematosa, rash dérmico o Urticaria. La incidencia, del total de pacientes que presentaron reacción adversa a l-Asparaginasa fue Frecuente (86.7%). El 60% presentaron severidad leve, el 33.3% presentaron severidad moderado; el 6.7% presentaron severidad grave. El 100 % presentaron RAM tipo B. El 93.3% presentaron RAM al tipo de medicamentos l-Asparaginasa Nativa. El esquema prevalente fue bloque I; seguido por Inducción IA o Bloque II. La dosis prevalente del medicamento l-Asparaginasa 100 UI SC (20%) seguido por 3240 UI IM (13.3%). La causalidad de las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso, mediante la utilización del Algoritmo de Karch y Lasagna fue de: el 33.3% leve; el 60%, moderada y 6.67% severa. El 53.33% del total de pacientes es posible que aparezca las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso, mientras que el 46.67% es probable que aparezca las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso.

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda (LLA), Asparaginasa, Pancreatitis, Pegilada.

ABSTRACT

The present work developed is called "Prevalence of adverse reactions in patients treated with l-Asparaginase of the pediatric hematology service of HNERM, January 2018 - February 2019". With the following **objective:** To determine the prevalence of adverse reactions to L-ASP in children under 15 years of age with ALL, treated in the pediatric hematology service at the HNERM between the period of January 2018 to February 2019. The **Methodology** used, It was quantitative approach due to the use of statistical methods, the analysis and interpretation of data, type of research: basic descriptive and retrospective, design: non-experimental, the population consisted of 56 patient records, of which 382 the drug was used; Likewise, this population is considered as a census study because the study is carried out with the entire population of the service, obtaining as a **result:** The prevalence was 3.93%, among the characteristics of the adverse reactions in relation to the drug l-Asparaginase used in patients with acute lymphoblastic leukemia in the pediatric hematology service is: the most common ADR of which 13.33% presented erythematous papule, dermal rash or Urticaria. The incidence of all patients who presented an adverse reaction to l-Asparaginase was Frequent (86.7%). 60% presented mild severity, 33.3% presented moderate severity; 6.7% presented severe severity. 100% presented ADR type B. 93.3% presented ADR to the Native l-Asparaginase type of drugs. The prevalent scheme was block I; followed by Induction IA or Block II. The prevailing dose of the drug l-Asparaginase 100 IU SC (20%) followed by 3240 IU IM (13.3%). The causality of ADRs between the administration of L-ASP and the appearance of a certain adverse effect, using the Karch and Lasagna Algorithm was: 33.3% mild; 60% moderate and 6.67% severe. ADRs between the administration of L-ASP and the appearance of a certain adverse effect are likely to appear in 53.33% of all patients, while 46.67% are likely to have ADRs between the administration of L-ASP and the appearance of a certain adverse effect.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia (ALL), Asparaginase, Pancreatitis, Pegylated.

INTRODUCCION

La leucemia es un cáncer muy común en niños, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) uno de ambos tipos de leucemias más frecuentes, en el país tiene cifras alarmantes, pues se reportar más de 1800 casos al año, donde lamentablemente 5 de cada 10 niños mueren al no poder luchar con tal enfermedad, al no tener las fuerzas suficientes para resistir el tratamiento y otros por no tener los recursos económicos para sustentar los gastos en medicamentos y todo el proceso que esta genera. El procedimiento estándar para la LLA incluye la utilización de L-Asparaginasa E. coli. Detrás de todo ello existen otra problemática que genera el interés a ser investigado y son las reacciones adversas que generar algunos medicamentos que se emplean en el tratamiento de la Leucemia linfocítica aguda.

De esta forma, actualmente, EsSalud cuenta con L-Asparaginasa nativa en su Petitorio Farmacológico; no obstante, hay una proporción destacable de pacientes que tienen la posibilidad de exponer hipersensibilidad ha comentado fármaco gracias a la producción de anticuerpos anti-Asparaginasa, como además pancreatitis aguda e hiperglucemia. Es anhelado, como pasa con la mayor parte de proteínas enormes, que la Asparaginasa genere una contestación inmunológica, realizando que se generen anticuerpos anti-Asparaginasa, provocando hipersensibilidad y otros tipos de actitudes adversas a este medicamento. Es así que, se busca investigar las reacciones adversas del medicamento L-Asparaginasa, pues es un tipo de medicamento medianamente accesible de adquirir y la más usada en las quimioterapias

Por ello, el conocer e investigar la prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años portadores de LLA que hayan sido ingresados y tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019 resulta importante, ya que, a partir de sus hallazgos, se determinan conclusiones útiles tanto para los pacientes como también para los Farmaceuticos involucrados en el seguimiento farmacoterapéutico y otros profesionales de la salud, así también para el ámbito de la investigación que posibilitan brindar sugerencias para que en el futuro se apliquen mejores medidas preventivas ante posibles RAMs y factores de riesgos que los generan, a fin de mejorar las condiciones y el tratamiento de los pacientes

CAPITULO I: EL PROBLEMA:

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer infantil de tipo Leucemia linfoide aguda en el país tiene cifras alarmantes, pues se reportar más de 1800 casos al año, donde lamentablemente 5 de cada 10 niños mueren al no poder luchar con tal enfermedad, al no tener las fuerzas suficientes para resistir el tratamiento y otros por no tener los recursos económicos para sustentar los gastos en medicamentos y todo el proceso que esta genera. ⁽¹⁾

Este cáncer es tratado con diversos medicamentos principalmente con la L-Asparaginasa, definida por el Instituto Nacional del Cáncer como una enzima tomada de la bacteria *Escherichia coli* (E.coli) que descompone el aminoácido llamado asparagina para evitar que se formen células tumorales que necesiten de este aminoácido para crecer, además se ha comprobado que este fármaco ha mejorado la supervivencia de pacientes con LLA; sin embargo, varía la dosificación, actividad y los efectos secundarios de las formulaciones a disposición que están relacionados especialmente con las reacciones inmunes, la disfunción hepática y cerebral, coagulopatía, entre otros. ⁽²⁾ De acuerdo con el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación EsSalud cuenta en la actualidad con L-Asparaginasa E. Coli dentro de su petitorio para tratar a los pacientes con LLA, no obstante, el 30% de estos presentan hipersensibilidad a este fármaco debido a la producción de anticuerpos anti-Asparaginasa. ⁽³⁾

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins no es ajeno a esta realidad, puesto que, a través de las prácticas realizadas en el mismo se pudo observar que mediante la aplicación del fármaco, L-Asparaginasa, en el servicio de hematología pediátrica se

presentaban ciertas reacciones en los pacientes, por ejemplo, el caso más frecuente es la hipersensibilidad, además se manifiestan otras complicaciones como hipertensión arterial, litiasis renal, diabetes mellitus y artrosis. Por otra parte, entre los casos más graves presentados, como una reacción ante el fármaco, fue el shock anafiláctico en uno de los pacientes, lo cual implica efectos negativos en más de un órgano y afectaciones de varios sistemas vitales a la vez. Además de las prácticas realizadas, se pudo tener acceso a los Reportes de Sospecha de Rams de este hospital, donde se evidenció la presencia de males como urticaria, pápula eritematosa en antebrazo, rash dérmico, hipotensión, vómitos, celulitis en antebrazo, habón pruriginoso, pancreatitis aguda e hiperamilasemia, entre otros. En algunos casos se presentan reacciones de hipersensibilidad tipo I (inmediata), horas después de haber sido administrada L-Asparaginasa, posiblemente debido a la generación de anticuerpos contra este medicamento

Estas complicaciones se han manifestado luego de haber sido aplicado el fármaco L-Asparaginasa que, a pesar de contribuir con el tratamiento de esta enfermedad, tiene incidencias marcadas en los pacientes. Esto podría deberse a que este aminoácido está vinculado a una síntesis menor de otras proteínas como la albúmina, insulina y otras que intervienen el proceso de coagulación y fibrinólisis, generando de esta forma diferentes toxicidades. Por tal motivo, se presume que en caso se siga aplicando la L-Asparaginasa, es posible que se presenten más casos de niños afectados por las reacciones adversas y no solo eso, podría ocasionar reacciones más severas en caso se administre este fármaco por segunda vez. Debido a la problemática expuesta, el objetivo de esta investigación, es demostrar la prevalencia significativa de las reacciones de este medicamento del servicio de hematología pediátrica del HNERM de enero del 2018 a febrero del 2019.

1.2 Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuál es la Prevalencia de reacciones adversas en pacientes tratados con L-Asparaginasa del servicio de hematología pediátrica del HNERM, de enero del 2018 a febrero del 2019?

1.2.2. Problemas específicos

a.- ¿Cuál es la prevalencia de las reacciones adversas a L-Asparaginasa según las características propias de las RAMs, en pacientes con LLA hospitalizados en el

servicio de Hematología pediátrica del HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019?

b.- ¿Cuál es la prevalencia de las reacciones adversas a L-Asparaginasa según las características propias del medicamento, en pacientes con LLA hospitalizados en el servicio de Hematología pediátrica del HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019?

c.- ¿Cuál es la prevalencia de las reacciones adversas a L-Asparaginasa según el algoritmo de causalidad de las RAMs, en pacientes con LLA hospitalizados en el servicio de Hematología pediátrica del HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años con LLA, tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019.

1.3.2. Objetivos específicos

- a. Identificar las características del medicamento l-Asparaginasa usado en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica.
- b. Analizar las características de las reacciones adversas en relación al medicamento l-Asparaginasa usado en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica.
- c. Determinar la causalidad de las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso, mediante la utilización del Algoritmo de Karch y Lasagna.

1.4. Justificación de la investigación

Esta investigación tiene como objetivo principal determinar la prevalencia y gravedad de las RAMs relacionadas al uso de l-Asparaginasa, así mismo, poder obtener resultados concretos y estadísticos de la prevalencia de Rams en pacientes tratados con L-Asparaginasa en el servicio de hematología pediátrica del HNERM de enero del

2018 a enero del 2019, hasta la actualidad el medicamento L-Asparaginasa es usado en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en distintos esquemas (Inducción, Bloque I, Bloque II, Bloque III y Bloque I'); sin embargo, se viene presentando una serie de reacciones adversas como: rash, prurito, pancreatitis, shock anafiláctico, etc, de los cuales es necesario hacer un seguimiento y el reporte de sospecha de Rams en caso se presente, a su vez poder evaluar el beneficio-riesgo en cuanto a la seguridad de su uso en pacientes pediátricos con LLA.

1.4.1. Teórica: Esta investigación es de carácter teórico, ya que, mediante la observación, consulta y análisis de diversas fuentes bibliográficas se realizará la identificación de las dimensiones e indicadores para realizar el debido estudio. Así mismo, cumplir con el propósito de contrastar y reafirmar los sustentos teóricos que nos ayuden a tener una mejor comprensión del comportamiento de la variable reacción adversa en la muestra de estudio.

1.4.2. Metodológica: Esta investigación es de carácter metodológica, debido a que para el desarrollo del estudio se utilizará un instrumento; el cual se adecua a la problemática a investigar y servirán para la respectiva recolección de datos, una vez que este haya sido demostrado que es válida y confiable, como también pueda ser empleada para otras investigaciones o instituciones que deseen evaluar el nivel de prevalencia de las reacciones adversas dentro de un centro de salud o la realización de nuevos estudios.

1.4.3. Práctica: Esta investigación es de carácter práctico, puesto que tiene el objetivo de determinar el nivel de prevalencia que tiene la variable en la muestra de estudio, ya que existe la necesidad de conocer cómo mejorar el tratamiento y prevención de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos con LLA, es así que con el uso de una ficha de recolección de datos y de algoritmo de causalidad, se podrá obtener datos necesarios para la elaboración resultados que permitan ser analizados, como también generar la toma de acción ante la problemática existente por parte de los involucrados en el estudio.

1.5. Limitaciones de la investigación

En el servicio de oncología y hematología como en otros servicios del hospital, no se maneja una adecuada cultura del reporte de sospecha de reacción adversa.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la Investigación

Machín et al. (2019) en el artículo científico: "Reacciones alérgicas por L-Asparaginasa en niños con leucemia linfoide aguda". La Habana, Cuba. El estudio tuvo como objetivo establecer el nivel de reacción alérgica en relación a la dosis de L-Asparaginasa recibida. Esta investigación fue un estudio descriptivo, longitudinal de tipo retrospectivo. Para fines del estudio se hizo una investigación y análisis de las historias clínicas de 144 pacientes menores de 19 años en los periodos 1998 y 2013. Se concluye que: las reacciones alérgicas tienen como causa la cantidad de dosis recibidas, ya que en sus resultados descriptivos mencionan que se observa una supervivencia superior en los enfermos que recibieron una dosis mayor (entre 19-26 dosis), a diferencia de los que sí prestaron reacciones con 9 a 18 dosis conformada por el 86,7% de la muestra.⁽⁴⁾

Stephanie Cohen-Rosenstock, Kathia Valverde-Muñoz et al. (2018) en su artículo científico: "Pancreatitis aguda como efecto adverso de L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda". Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Costa Rica. La leucemia linfocítica aguda es la enfermedad oncológica con más incidencia en la población pediátrica, tanto internacionalmente como en Costa Rica. Luego, se reporta un caso de pancreatitis aguda edematosa no biliar, secundaria al uso de L-asparaginasa, en un paciente con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, atendido en el Nosocomio Nacional de Chicos "Dr. El paciente, quien estaba cumpliendo el sistema poli quimioterapéutico AHOPCA 2008, presentó clínica sugestiva de pancreatitis aguda en el día 50 de este, por lo que seleccionó no colocar la quimioterapia indicada e inmediatamente se trasladó al Servicio de Emergencias.⁽⁵⁾

Battistel et al. (2019) en su artículo científico: "Allergic reactions to asparaginase: Retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia". Porto Alegre, Brasil. La investigación tuvo como objetivo evaluar la frecuencia de las reacciones alérgicas a la Asparaginasa (ASP) y los posibles factores de riesgo de reacciones en una cohorte de pacientes pediátricos. El tipo de investigación fue un estudio se realizó con base en datos retrospectivos de pacientes bajo tratamiento de leucemia linfocítica aguda en un hospital universitario general ubicado en el sur de Brasil. Se recopiló información de 98 pacientes que usaron ASP entre 2010 y 2017, y se identificaron reacciones alérgicas. Concluyendo que: de los 98 pacientes, 16,3% experimentaron una reacción alérgica a la l- Asparaginasa nativa (L-ASP); 10 (62.5%) de ellos solo recibieron administración intravenosa y tuvieron reacciones alérgicas⁽⁶⁾

Mi Ko, O La (2017) en su artículo científico: "Analysis of L-asparaginase Related Adverse Reaction". Seúl, Corea. La investigación tuvo como objetivo Analizar las reacciones adversas relacionadas con L-Asparaginasa. Para fines del estudio fue mediante un análisis retrospectivo se hizo una revisión de los informes médicos y sistema informático del hospital de 337 pacientes que manifestaron una reacción adversa a L-ASP durante 24 meses desde enero de 2014 hasta diciembre de 2015. Concluyendo que: 83 personas tuvieron reacciones adversas graves, afectando significativamente la duración de la estancia hospitalaria y la interrupción de la administración del medicamento.⁽⁷⁾

Pachas et al. (2019) en su tesis: "Características de las reacciones adversas a medicamentos de pacientes del Hospital Hipólito Unanue - Lima, enero a diciembre 2018" (Tesis de pregrado). Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. La investigación tuvo como objetivo identificar las reacciones adversas durante el periodo 2018, en 165 pacientes. Para lo cual se usó el estudio descriptivo retrospectivo, empleando la recolección de datos mediante Fichas de seguimiento farmacoterapéutico. Concluyendo que: las reacciones adversas a medicamentos comunes son; prurito 13,94%, náuseas 13,33% y rash 11,52%. Así mismo en sus resultados descriptivos se pone en evidencia que el sexo masculino tiene mayor prevalencia a las RAM 58,79%, a nivel de grupo etario no hay distinción, por tipo de medicamento destacan los antibióticos 34,55% y por su gravedad reacciones moderadas 73,94%.⁽⁸⁾

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación et al. (2017) en su estudio "Eficacia y seguridad de l-asparaginasa Erwinia y e. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con LLA que presentan hipersensibilidad a l-asparaginasa nativa". Perú. El presente dictamen evaluó evidencia disponible hasta marzo 2017 en relación al uso de l-asparaginasa Erwinia y pegilada para el tratamiento en niños con LLA, que han presentado hipersensibilidad a la l-asparaginasa nativa, el cual es de primera línea y al tener algún tipo de reacción, queda como opción la Erwinia y

pegilada, las cuales tienen una menor probabilidad de causar hipersensibilidad frente a la nativa, basándose en los resultados presentados por Vrooman et al., 2010 y en los cuales se observa eficacia similar en términos de supervivencia libre de evento y en lo reportado por Plourde et al., 2014, donde se observó un porcentaje considerable de pacientes (77.8%) que finalizaron el tratamiento luego de haber presentado reacción de hipersensibilidad a los 2 fármacos derivados de E.coli, adicionalmente se encuentra evidencia dando como resultado que no existe reacción inmunológica cruzada entre Erwinia y nativa por derivar de microorganismos distintos, pero sí con ambas que derivan de E. coli. ⁽⁹⁾

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación et al. (2020) en su estudio "Prueba cutánea para medir la reacción de hipersensibilidad inmediata a L-asparaginasa e. coli nativa". Perú. El presente dictamen se hace por solicitud de los doctores especialistas en inmunología siguiente a un reporte de cincuenta (50) casos de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Tras la repetición de la prueba bajo la supervisión de los doctores inmunólogos, se obtuvo que solo uno de los cincuenta pacientes realmente presentó una actitud de hipersensibilidad. Por lo cual se pidió la revisión de la prueba con relación a esta prueba para la viable construcción de un protocolo sobre su uso. Para evitar que un caso grave de actitud alérgica a L-asparaginasa logre desencadenarse en el deceso del paciente, se debería disponer del conveniente recurso humano e insumos. A lo largo de la gestión de L-asparaginasa, se debería tener un personal de salud preparado en diagnosticar y manejar rápidamente cualquier acontecimiento adverso, más que nada a lo largo de la primera hora de gestión que es una vez que en su mayoría ocurren las actitudes de hipersensibilidad a L-asparaginasa. ⁽¹⁰⁾

Frías (2019) en su tesis: "Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en una institución pública de Lima, periodo julio 2016 - junio 2019" (tesis de pregrado). Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. El presente análisis tuvo objetivo decidir las propiedades de las actitudes adversas a medicamentos. Desarrolló un análisis de tipo detallado, transversal, retrospectivo con una muestra de 1617, en la cual se recopiló datos del sistema farmacovigilancia y estudios anteriores hechos en Cuba, Colombia y Perú. Concluyendo de esta forma en: conforme el género con las féminas con más prevalencia a las RAM en un 62%, los primordiales órganos involucrados son la dermis y apéndice 30,5%, trastornos gastrointestinales 16,3%. ⁽¹¹⁾

Yori, Palomino y Castañeda (2019) en su tesis: "Frecuencia y características de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel en Lima, Perú" (tesis de pregrado).

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. La averiguación tuvo como fin decidir la frecuencia y propiedades de las actitudes adversas a medicamentos e relaciones farmacológicas en pacientes. El tipo de indagación ha sido un análisis detallado de tipo transversal, usando datos conseguidos desde historias clínicas de 386 pacientes. Concluyendo que: existes una sociedad significativa entre los fármacos y las dosis suministradas pues a más grande número de fármacos más grande posibilidad de que se haga un RAM. ⁽¹²⁾

Villanera (2018) en su tesis: "Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo octubre 2016-marzo 2017" (tesis de pregrado). Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. El estudio tuvo como fin decidir los resultados del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, es por esto que desarrollo un análisis prospectivo, observacional, longitudinal de 6 meses de tipo detallado, en una muestra de 37 pacientes con LLA más grandes de 18 años en el lapso 2016-2017, por medio del seguimiento farmacoterapéutico. Concluyendo que: se identifica un total de 358 inconvenientes involucrados con medicamentos (metotrexato, alopurinol, fluconazol y ondansetrón); 17,6% potenciales, 82,4% reales, 6,1% de necesidad, 4,8% de efectividad y 89,1% de estabilidad, en sus resultados descriptivos se expresa que estas actitudes medicas han creado indicios hematológicos en un 40%, gastrointestinales 26%. ⁽¹³⁾

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

La LLA componen el conjunto de neoplasias frecuente en rangos de edad pediátrica, puesto que representa el 80% de cada una de las leucemias agudas en esta edad. Aun cuando sus razones etiología todavía se desconoce, se pudo detectar ciertos componentes que los predisponen como componentes de los genes, virales o del medio ambiente, sus protestas clínicas acostumbran ser efecto de anemia, trombopenia y neutropenia. De igual manera, El cáncer infantil podría ser una de las patologías con más prevalencia en el momento de que estas sean tratadas, empero los adelantos medicinales y de procedimiento han logrado que esta patología logre tener un 90% de pacientes que hayan logrado superarlo. ⁽¹⁴⁾

2.2.1.1. Definición diagnostica

El termino LLA compren por los siguientes; es “aguda” puesto que la leucemia puede progresar rápidamente y de no tratarse probablemente tenga

consecuencias fatídicas en pocos meses, es “linfocítico” un tipo de glóbulo blanco inmaduro o en desarrollo temprano. Se origina en la médula ósea; parte blanca interior del hueso donde se forman las nuevas células de la sangre, y se distribuye hacia la sangre, ganglios linfáticos, hígado, bazo, cerebro y la médula espinal (SNC) y testículos. La diferencia de este tipo de cáncer con otros, es que los otros tienen su origen en los órganos antes mencionados u otros y se propagan hacia la médula ósea y es por ello que no se les considera leucemia. ⁽¹⁵⁾

2.2.1.2. Aspectos clínicos

El diagnóstico se prepara por medio de un estudio morfológico, citogenético y molecular de la sustracción de médula ósea. El procedimiento tiene una duración aproximada de 2 años, aun cuando esta puede variar conforme el pronóstico. El pronóstico de los chicos con LLA ha mejorado debido a los nuevos fármacos y la innovación en el procedimiento. Actualmente, la tasa de recuperación universal conforma el 90% de los pacientes en las naciones desarrolladas. ⁽¹⁶⁾ Es por esto que se debería tener en cuenta los puntos clínicos, según las condiciones del medio ambiente, puesto que esta varía en incidencia, indicios y probabilidad de procedimiento, se tomar en consideración estas condiciones todavía no se sienten las responsables de crear esa patología.

2.2.1.3. Signos y síntomas

La literatura reporta que los pacientes con LLA frecuentan tener los indicios de fiebre en 61%, hemorragias en 48%, dolor óseo en 23%, adenopatías en 50%, esplenomegalia en 63% y hepatomegalia en 68% de los pacientes. ⁽¹⁷⁾ Por otro lado, hay otras sintomatologías que se describirán posteriormente puesto que éstas poseen su origen como actitud alérgica a medicamentos como la L-ASP y otras propiedades médicas.

2.2.1.4. Tipos de Leucemia en niños

Las leucemias tienen la posibilidad de ser agudas o crónicas, en esta situación las crónicas acostumbran dañar a los adultos y bastante rara vez a los chicos. En chicos, la mayor parte son agudas y tienen la posibilidad de ser de 2 tipos: linfoblásticas o mieloblásticas ⁽¹⁸⁾, esto se debe a que la aparición del cáncer se origina de diversas formas unas de otras lo cual se explicará en la siguiente tabla:

Tabla 1 Tipos de Leucemia en niños

Tipo	Diferencia	Relación
Linfoblásticas (LLA)	Constituye el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica ^a . se origina a partir de las células madre mieloides (mieloblastos) ^b .	Tanto en ambos tipos, las células leucémicas ocupan el espacio de las células sanguíneas sanas (leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas) y por ello toman lugar en infecciones, anemia y sangrado ^b .
Mieloblásticas (LMA)	Conforma tan solo el 15-25% de las leucemias pediátrica ^a . se origina de las células madre linfoides (linfoblastos) ^b .	

Fuente: Elaboración propia

La prevalencia de estos dos tipos de cáncer infantil puede variar o existir de acuerdo en la etapa que esta se encuentre a la hora de ser detectada, pues estas se consideran en tres niveles; inicial (cuando las primeras afecciones, tumores o sintomatologías comienzan a aparecer), avanzada (cuando el cáncer ha logrado comprometer órganos de cuerpo y afectar a la sangre en gran proporción) y terminar (cuando el tratamiento ya no puede combatir el cáncer y solo se puede calmar los síntomas para dar una mejor calidad de vida por el tiempo que le quede).

2.2.1.5. Tratamiento

Hoy en día se plantean cuatro tipos de tratamiento de la LLA en edad infantil, gracias a los avances tecnológicos y procedimientos efectivos en un 90% de probabilidad de recuperación si se trata desde los orígenes o diagnóstico temprano de los cuales se explican a continuación resaltando que la quimioterapia es la más usada debido a que tiene mayor posibilidad de ser pagada a diferencias de los otros tratamientos más avanzados:

Tipos

1. Quimioterapia; uso de medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, así sea por medio de su devastación o al impedir su multiplicación. Estando 3 tipos de ser suministrados de manera sistémica (oral o intravenosa),

regional (intramuscular, intratecal o abdominal) y combinada (cuando se utiliza bastante más de un tipo de medicamento).

2. Radioterapia; usa rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para eliminar células cancerosas o impedir que crezcan. Hay 2 tipos de radioterapia; externa (usa una máquina que emite radiación a partir del exterior del cuerpo) e interna (usa una sustancia radioactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres en el sector con cáncer).
3. Quimioterapia con trasplante de células madre; es un procedimiento que reemplaza las células formadoras de sangre, por medio del proceso de sustracción, congelamiento, almacenaje e infusión, puesto que la quimioterapia como la irradiación además se destruyen las células sanas y células formadoras de sangre.
4. Terapia dirigida; procedimiento que emplea medicamentos u otras sustancias con el objetivo de detectar y atacar células cancerosas concretas sin producir mal las células sanas, estas tienen la posibilidad de ser:
 - Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC): se utiliza mesilato de imatinib una vez que la LLA es positiva para el cromosoma Filadelfia y dasatinib y el ruxolitinib en LLA de peligro elevado recién diagnosticada.
 - La terapia con anticuerpos monoclonales: se administran los anticuerpos por infusión (solos o para llevar medicamentos, toxinas o material radioactivo). El blinatumomab y el inotuzumab son anticuerpos para pacientes con resistente al procedimiento.
 - La terapia con inhibidores de la proteasoma: sirve para bloquear proteasomas (destructores de proteínas de las células) se acumulan en la célula y esto tal vez destruya la célula cancerosa, un tipo común de este procedimiento es el bortezomib.

Etapas

El procedimiento de la LLA se hace en 3 etapas y todas ellas cumple la capacidad de eliminar e impedir que el cáncer se desarrolle, hasta llegar a sanar al paciente o facilitar que tenga superiores condiciones de vida:

1. Inducción a la remisión; destruye las células leucémicas de la sangre y la médula ósea, poniendo en remisión a la LLA.
2. Consolidación / intensificación; destruir las células leucémicas restantes o que podrían generar recaída.

3. Mantenimiento: terapia de continuación con medicamentos prescritos para evitar recaídas. ⁽¹⁹⁾

2.2.1.6. Efectos secundarios

Comúnmente se encuentra tres tipos de efectos que afectan de forma reactiva la salud de los pacientes pues aquellos son los riesgos que el tratamiento trae consigo pues se combate el problema directamente en zonas afectada que no están en condiciones de asimilar los químicos que estos tienen: Físicos; problemas de corazón, vasos sanguíneos, hígado, huesos, fertilidad. Estos riesgos se pueden generar cuando se aplica medicamentos como dexrazoxano y antraciclinas en la quimioterapia. Psicológicos; cambios en el estado de ánimo, sentimientos, pensamiento, aprendizaje y memoria. Dichos efectos tienen la posibilidad de generar en chicos menores de 4 años que han recibido radioterapia encefálica. Otros tipos de cáncer; tumores de encéfalo, de tiroides, LMA y Síndrome mielodisplásico.

2.2.2. Uso de L-Asparaginasa (L-ASP) en el tratamiento de LLA

La Asparaginasa es un fármaco usado en quimioterapia de objetivo anticanceroso (antineoplásico o citotóxico). Este medicamento se clasifica como "enzima" ya que es extraída de la bacteria *Escherichia coli* y la bacteria *Erwinia chrysanthemi*, cumpliendo la función de hidrolizar la asparagina en amonio y ácido aspártico y la glutamina en ácido glutámico y amonio. Así mismo, la L-ASP es la que tiene menos efectos adversos según reportes de farmacoterapéuticos. Su fórmula química es $C_{1377}H_{2208}N_{382}O_{442}S_{17}$, se suministra en dosis de entre 5,000 UI/m² a 25,000 UI/m² en fase inicial del tratamiento, aunque se intenta prolongar su administración en las otras fases que pueden presentar efectos como mielosupresión. ⁽²⁰⁾ Este medicamento se puede adquirir comercialmente en frascos de polvo de hasta 10,000 U.I. de administración Intramuscular e intravenosa. ⁽²¹⁾

2.2.2.1. Tipos y dosis de L-ASP

La dosificación y tipología de la L-ASP se encuentran derivadas de la bacteria *Escherichia coli* (forma nativa y pegilada) y *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia ASP*) ⁽²²⁾ (actualmente estas también presentan modificaciones que hacen que la enzima sea más efectiva a la hora de combatir la enfermedad:

1. Vida media L-ASP

Al ser esta una enzima extraída de un organismo vivo y aun conservados en las mejores condiciones farmacéuticas, éstas tienen un tiempo de vida y efectividad muy corto.

Tabla 2 Vida media L-ASP

Medicamento	Vida media (días)	Días de depleción
E. coli nativa	1,1 - 1,28	14 - 23
E. coli pegilada	5,73 - 6,0	26 - 32
Erwinia nativa	0,65 - 18,5	7 - 15

Fuente: Elaboración propia

Es por ello que en los tratamientos de quimioterapia se utilizan de forma constante hasta que sus efectos logren resultados esperados y para no perder la continuidad de los días de depleción.

2. Equivalencia de dosis

Como todo fármaco, las L-ASP también cuenta con una dosificación acorde a los requerimientos médicos y el tipo de enzima a emplear, por ello se explica el uso y equidad de cada uno de ellos en la siguiente tabla:

Tabla 3 Equivalencia de dosis medica

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Equivalencia de dosis
E. coli nativa	5.000-10.000UI/m ²	48-72 h	4 × 5.000 UI/m ²
Erwinia nativa	10.000-20.000UI/m ²	48 h	6 × 10.000 UI/m ²
E. coli pegilada	1.000-1.250UI/m ²	Semana	1 × 2.500 UI/m ²
	2.500 UI/m ²	Una o 2 semanas	

Fuente: Elaboración propia

Para una idónea depleción de asparagina en el LCR (líquido cefalorraquídeo) son necesarios niveles de L-ASP en sangre >100U/l o dosis de ASP E. coli nativa de por lo menos 5.000UI/kg1. No obstante, otros estudios sugieren que niveles de 50U/l son suficientes tanto en suero como en LCR. Aun de esta forma, son

necesarios hacer más estudios para establecer cuál es la formulación y la vía de gestión correcta en primera línea, la dosificación óptima y el funcionamiento de los efectos adversos.

2.2.3. Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMs):

Bajo el acrónimo RAM determinado en su instante por la organización mundial de la salud - OSM, se explica como la contestación de una actitud perjudicial y no intencionada a un medicamento prescrito en la dosis suministrada a una persona en el procedimiento de una patología donde se busca la reposición, corrección o modificación de sus funcionalidades vitales. ⁽²³⁾ Por otro lado, las RAM no solo incluye efectos dañinos e involuntarios en la administración de dosis clásicas, sino además se hallan involucrados con errores de medicación y automedicación o fuera de las normas de prescripción médica que tienen la posibilidad de suscitarse como; uso equivocado de medicamento, sobredosis o abuso del medicamento. De igual manera en la literatura tienen la posibilidad de hallar sinónimos del término RAM como; efecto colateral, impacto adverso, impacto indeseable, efecto secundario y entre otros. ⁽²⁴⁾

2.2.3.1. Clasificación de las RAMs

2.2.3.1.1 Clasificación de las RAM según Rawlins y Thompson

Las reacciones se pueden identificar en dos tipos; aumentado (incremento de la dosis o cambio de medicamento, extraño (a pesar de respetar la dosis esta presenta respuestas adversas no esperadas), véase la siguiente tabla para una mejor explicación:

Tabla 4 Tipos de RAM

Tipo	Situación	Diferencias
A Aumentado	Normalmente son reacciones dosis-dependientes, cuando se administra un aumento farmacológico a la dosis terapéutica.	Predecibles Normalmente dosis-dependiente De alta a baja mortalidad Requiere reducción de dosis
B Extraño	Son reacciones que no se esperan que sucedan muy frecuentemente después de la administración del fármaco.	No predecibles Raramente dosis-dependiente De baja a alta mortalidad Requiere interrumpir el suministro farmacológico.

Fuente: Elaboración propia

C (crónico) Son efectos que únicamente se muestran a lo largo de tratamientos largos y no permanecen involucrados con dosis recludas. Aparecen tras la gestión prolongada o continua de un fármaco, son conocidas y previsibles.

D (retrasado): Corresponden a efectos diferidos que parecen ajenos al procedimiento y aparecen un tiempo después de la gestión del fármaco en los propios pacientes e inclusive en sus hijos.

E (final del tratamiento): Corresponden a esas actitudes que emergen frente a la evacuación brusca de un medicamento. Son efecto de los llamados efectos de eliminación y de rebote tras la interrupción de la toma prolongada de un fármaco.

F (fracaso): Son aquéllas en las cuales los efectos son generados por agentes ajenos inicialmente activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).

Se debe tener en cuenta que siempre existirán reacciones adversas de las cuales se puede actuar de forma preventiva por medio de la farmacovigilancia, pero es primordial que se reconozca el tipo de reacción para saber de qué manera actuar de forma más eficiente y efectiva.

2.2.3.1.2 Clasificación según la gravedad (DIGEMID)

a) Leve: Actitud que se muestra con signos e indicios de forma fácil tolerados. No requieren procedimiento, ni prologan la hospitalización y tienen la posibilidad de o no solicitar de la suspensión del producto farmacéutico. Se estima una actitud no seria.

b) Moderada: Actitud que interfiere con las ocupaciones sin amenazar de manera directa la vida del paciente. Necesita de procedimiento farmacológico y puede o no solicitar la suspensión del producto farmacéutico culpable de la actitud adversa. Se estima una actitud no seria.

c) Grave: Cualquier ocurrencia médica que se muestra con la gestión de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que provoque uno o bastante más de los próximos supuestos: Pone en riesgo la vida o causa el deceso del paciente, hace primordial hospitalizar o alargar la estancia hospitalaria y es causa de invalidez o de imposibilidad persistente o significativa hospitalaria y es causa de invalidez o de imposibilidad persistente o significativa. ⁽²⁵⁾

2.2.3.1. Clasificación según su incidencia

Artículo principal: criterios CIOSM de clasificación de las RAM

- Muy frecuente: se generan con una frecuencia igual o mayor a 1 caso cada 10 pacientes que acceden en contacto con el medicamento (se expresa $> 1/10$, 10% o más).
- Frecuente: mayor de $1/10$ pero menor de $1/100$. (se expresa >1 y $< 10\%$).
- Infrecuente: mayor de $1/100$ pero menor de $1/1000$. ($>0.1\%$ y $< 1\%$).
- Rara: mayor de $1/10.000$ pero menor de $1/1000$. (se expresa $> 0,01\%$ y $< 0,1\%$).
- Muy rara: menor de $1/10.000$. (se expresa $< 0.01\%$).

2.2.3.2. Características sintomatológicas

Las RAM se desarrollan en tres características sintomatológicas que aparecen en relación al tiempo con las que se desarrollan y el tipología, por lo que se dice que una RAM es de característica inmediata cuando la se manifiesta al momento de aplicarse el tratamiento, es común cuando durante o posterior de haber terminado la sesión de tratamiento esta presenta respuestas esperadas o controlables, y por último se dice que es menos frecuente cuando sus manifestaciones aparecen con una nueva enfermedad o cuando hay un rechazo al tratamiento, para conocer algunas de estas reacciones véase la siguiente tabla:

Tabla 5 Características sintomatológicas de las RAM

Características	Reacciones	Incidencia
Inmediatos	Agitación, alucinaciones, color amarillento de la piel o los ojos, confusión, desorientación, diarrea, dolor abdominal, exceso de sueño, fatiga extrema, fiebre de 38°C o más, hemorragias, hinchazón abdominal, hinchazón, enrojecimiento y/o dolor en una pierna o un brazo, náuseas, orinar con frecuencia, sed inusual, vómitos y escalofríos.	Menor a 24 horas, mayor a 30% de pacientes

Comunes	Calambres estomacales, escalofríos, fiebre, náuseas, neurotoxicidad central: agitación, alucinaciones, coma, confusión, convulsiones, depresión, desorientación, estupor, exceso de sueño. Poco apetito, reacción alérgica y vómitos.	Mayor a 24 horas, mayor a 30% de pacientes
Menos frecuentes	Aumento de glucosa en la sangre, coagulación sanguínea, coágulos, hemorragias, hepatitis, hipersensibilidad al fármaco, llagas en la boca y pancreatitis: aumento del pulso, dolor del abdomen superior que empeora con la alimentación, fiebre, hinchazón, molesta abdominal, náuseas, vómitos.	Inesperado Entre 10% y 29% de pacientes

Fuente: Elaboración propia

Cuando las RAMs se manifiestan de manera inmediata se debe tomar acción de comunicar al médico para calmar los síntomas o recibir recomendaciones, cuando las manifestaciones son comunes el médico debe considerar disminuir la dosis de ser necesario y cuando las reacciones seas de característica menos frecuente se debe interrumpir el medicamento y evaluar la situación. ⁽²⁰⁾

2.2.3.3. Evaluación de la causalidad de las RAM

En un intento por uniformizar la evaluación de la causalidad de las actitudes adversas a los medicamentos se han desarrollado diversos algoritmos con diferentes grados de dificultad, dichos algoritmos permanecen constituidos por un cuestionario que examina sistemáticamente los diferentes componentes que se tienen que evaluar para implantar una sociedad causal entre el (los) medicamento (s) y las actitudes adversas observadas, entre ellos poseemos el de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y col. Los componentes considerados para decidir la interacción de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de actitudes adversas a medicamentos son: Sucesión temporal correcta, entendimiento anterior, impacto del retiro del medicamento, impacto de reexposición al medicamento sospechoso, realidad de razones alternativas, componentes a contribuyentes que favorecen la interacción de causalidad y exploraciones complementarias, requiriéndose para terminar la evaluación, establecer gravedad de la actitud adversa presentada. Las categorías de probabilidad son las siguientes según la puntuación obtenida al aplicar el algoritmo:

- **RAM Definida.** Una actitud que muestra una interacción temporal razonable luego de la gestión de un medicamento o en la que los niveles del

medicamento fueron determinados en los líquidos o tejidos corporales; muestra un jefe de contestación que se asocia con el medicamento sospechoso; se afirma por medio de mejoría al suspenderle medicamento y reaparición luego de la Re administración del medicamento.

○ **RAM Probable:** Una actitud que muestra una interacción temporal luego de la gestión de un medicamento; muestra un jefe de contestación conocido; se afirma al suspender el medicamento y que no se puede describir por las propiedades de la patología del paciente y no se pudo readministrar el medicamento.

○ **RAM Posible:** Una actitud que muestra una interacción temporal razonable, puede o no continuar un jefe de contestación conocido, empero que se puede describir por las propiedades del estado clínico del paciente.

○ **RAM Condicional:** Una actitud en la que el acontecimiento esta posiblemente referente a otros componentes que al medicamento implicado.⁽²⁶⁾

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

Descriptivo - retrospectivo, pues el estudio se desarrolla posterior a los hechos y los datos se obtiene de archivos o registros de los sujetos o lo que los profesionales refieren. ⁽²⁵⁾ Es este sentido la información recabada de la data del periodo 2018 y 2019 donde experimentaron RAMs durante su tratamiento con L-ASP. El tipo de investigación es básica con carácter descriptivo

3.2. Enfoque de la investigación

Enfoque cuantitativo debido al uso de métodos estadísticos el análisis e interpretación de datos.

3.3. Tipo de investigación

El tipo de investigación es básica con carácter descriptivo y retrospectivo

3.4. Diseño de la investigación

La investigación tiene un diseño no experimental, puesto que es aquella en la que no se controlan ni manipulan la variable de estudio, así poder desarrollar la investigación, conforme al fenómeno o problemática de la muestra en su propia naturaleza, obteniendo los datos directamente para luego ser analizados. ⁽²⁷⁾

3.5. Población y muestra

Población: La población estudio está formada por todas las historias clínicas de pacientes, así mismo, esta población se considera como un estudio censal porque se trabaja el estudio con la totalidad de la población del servicio de hematología pediátrica del HNERM, con el diagnóstico de LLA e indicados con el medicamento L-Asparaginasa durante las fechas de enero del 2018 a febrero del 2019, siendo 56 historias clínicas (pacientes) con una población total de 382 administraciones del medicamento durante la fecha.

Muestra: La muestra está formada por todas las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de LLA del HNERM, que presentaron RAM al medicamento L-Asparaginasa durante las fechas de enero del 2018 a febrero del 2019, siendo un total de 16 pacientes con RAM.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes pediátricos hospitalizados menores de 15 años de edad, que hayan recibido tratamiento con L-Asparaginasa, durante enero del 2018 a febrero del 2019 en el servicio de Hematología del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Criterios de exclusión:

Todos los pacientes mayores de 15 años de edad y que no tienen tratamiento de quimioterapia, y pacientes que hayan tenido una modificación en su tratamiento de quimioterapia inicial.

3.6. Variables y operacionalización

Tabla 6 Variable prevalencia de reacción adversa

Variable	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de Medición	Escala valorativa
Prevalencia de Reacciones Adversas	<p>Para medir las reacciones adversas se recurrió a una lista de cotejo denominada ficha de evaluación RAM que consta de 7 ítems que aborda las dimensiones; Caracterización sintomatológica, Tipología y Cantidad de dosis, la cual se mediante un algoritmo causal de puntuación directa para identificar las prevalencias según tipo las RAM presentes.</p> <p>Así mismo se evalúa, mediante la prevalencia, la cantidad de casos en el cual se presenta algún tipo de relación al fármaco L-asparaginasa.</p>	Características de la RAM	Descripción	Nominal	Descripción de RAM: Erupción cutánea, rash, cefalea, náuseas, mareos, vómitos, prurito, etc.
			Gravedad	Ordinal	Categorización de severidad: leve, moderado y severo
			Tipo	Nominal	A, B, C, D, E, F
			Incidencia	Ordinal	Muy frecuente, frecuente, infrecuente, raro y muy rara
		Características del medicamento l-asparaginasa	Tipo	Nominal	Nativa, Pegilada, Erwinia
			Esquema		Inducción IA, bloque I, bloque II, bloque III, bloque I'
			Dosis	Ordinal	5.000-10.000UI/m ² (nativa) 2.500 UI/m ² (pegilada)
		Evaluación de causalidad	Categoría del algoritmo	Ordinal	Puntaje total
			Gravedad		Definida, probable, posible, condicional, improbable, no clasificada
			Criterios de evaluación		Leve, moderado, grave

Fuente: Elaboración Propia.

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

Recolección de datos: la técnica que se aplicará es la observación, la misma que sirve para recopilar información y datos, mediante la cual se emplean instrumentos para registrar lo observado. ⁽²⁶⁾

Procesamiento de datos: la técnica que se aplicará es la estadística descriptiva e inferencial, ya que esta agrupa los datos obtenidos y los clasifica mediante un análisis cuantitativo que se expresa por medio de tablas y gráficos que son explicadas e interpretadas brevemente. ⁽³⁰⁾

3.7.2. Descripción

Para fines de la investigación se empleará la ficha de recolección de datos llamado “Formato de reporte de Reacciones Adversas al uso de L-Asparaginasa”, el cual se encuentra validada por Metodólogos de la universidad y que permite obtener información de lo observado y analizado en fuentes bibliográficas, registros y lo que sucede en el entorno. ⁽²⁸⁾ Así mismo, se hará uso del programa informático Microsoft Excel para la elaboración de la base de datos, como también del programa estadístico IBM SPSS Statistics con el objetivo de conocer la relación entre la variable sujeta a estudio, que será de importancia para resolver la problemática y llegar a los objetivos planteados. ⁽³³⁾

También se tomará en cuenta las Hojas de reporte de RAMs, algoritmo de causalidad de Rams y el software ERP1 (FOX) para verificar la cantidad de historias clínicas de pacientes a evaluar.

3.7.3. Validación

La Hoja de recolección de datos propuesta a este estudio de investigación será previamente revisada y aprobada por el jurado de expertos del área del departamento de farmacia de la universidad, con la finalidad de contribuir y verificar el cumplimiento de buenas prácticas de prescripción en recetas priorizando la seguridad del paciente ante todo el proceso realizado en su atención.

3.7.4. Confiabilidad

La fiabilidad del instrumento se explorará por medio de la decisión del coeficiente alfa de Cronbach, interpretándose como buena fiabilidad a valores $> 0,7$. Además fue adaptada y validada a nuestra realidad sanitaria peruana por Pelo & Chirinos (2012)

3.8. Procesamiento y análisis de datos

El procesamiento de datos se ha realizado cuando se había terminado la recolección de información, procediéndose a agrupar esa información según los indicadores y/o propiedades medibles en entorno a metas planteadas.

3.9. Aspectos éticos

Se toma en importancia para este análisis como aspecto ético al compromiso y nivel de responsabilidad en la preparación de esta averiguación, evitando de esta forma el plagio y falsedades, por consiguiente, se ha respetado la propiedad intelectual de los autores. Del mismo modo, están contemplados los principios bioéticos y Normativa Vancouver, como además para la recolección de datos se tome presente el inicio de soberanía sobre el respeto a las elecciones de cada persona, por esto esta averiguación se realizará con el consentimiento y el permiso de los relacionados, manteniendo carácter preciso de confidencialidad y anonimato, siendo los resultados empleados solo para objetivos del análisis. ⁽³²⁾

CAPITULO IV: PRESENTACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

En la revisión de las 56 historias clínicas del servicio de Hematología Pediátrica desde enero 2018 a febrero 2019, mediante la ficha de recolección de datos se encontraron 15 reacciones adversas en relación al medicamento l-Asparaginasa.

a) Prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en el servicio de Hematología pediátrica

Tabla 7 Prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años con LLA, tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019.

	Total de casos de RAM	Total de la población
Cantidad	15	382
<i>Prevalencia</i>	$15/381 \times 100 = 3.93\%$	

La Prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años con LLA, tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019, fue de 3.93%

b) Características de las reacciones adversas del medicamento I-Asparaginasa

Tabla 8 Descripción de la RAM

	Cantidad	Porcentaje
Celulitis en antebrazo	1	6.67
Disena, desaturacion	1	6.67
Habon pruriginoso, rash	1	6.67
Hipotension, taquipnea, taquicardi	1	6.67
Pancreatitis aguda, hiperamilasemi	1	6.67
Papula eritematosa	1	6.67
Papula eritematosa dolorosa	1	6.67
Papula eritematosa, rash dermico	2	13.33
Papula pruriginosa	1	6.67
Rash diseminado	1	6.67
Rash generalizado	1	6.67
Shock anafilactico	1	6.67
Urticaria	2	13.33
Total	15	100.00

Del total de pacientes que presentaron RAM: el 13.33% presentaron Pápula eritematosa, rash dérmico o Urticaria.

Figure 1 Descripción de las RAMs por l-Asparaginasa

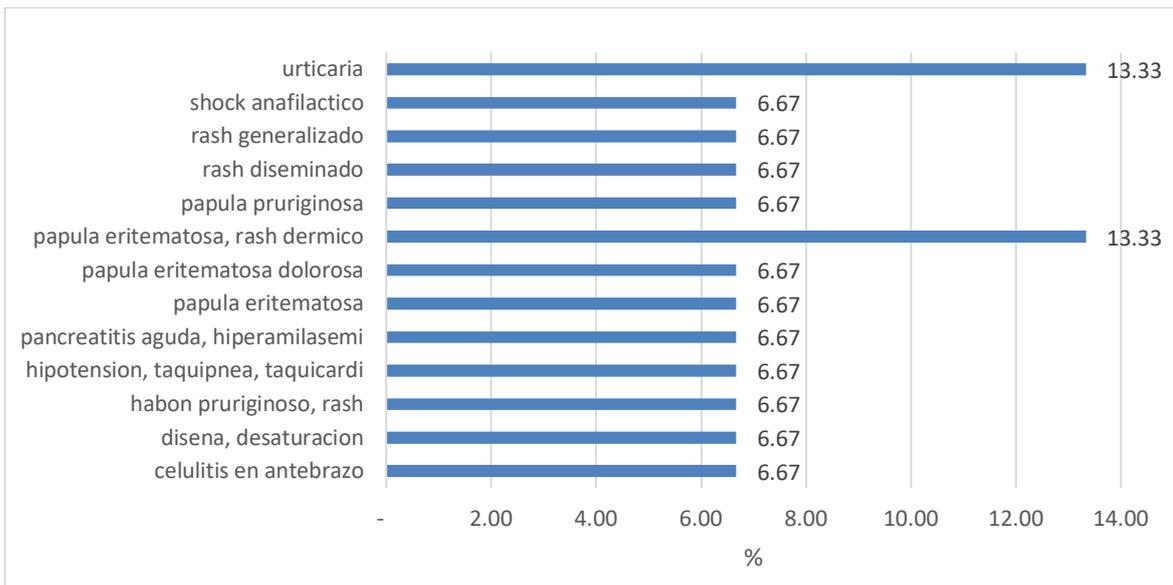


Tabla 9 Incidencia de la RAM

	Cantidad	Porcentaje
Muy frecuente	0	0
Frecuente	13	86.7
Infrecuente	2	13.3
Total	15	100.0

Del total de pacientes que presentaron reacción adversa a l-Asparaginasa, la incidencia de las RAMs fue: Frecuente (86.7%)

Figure 2 Incidencia de las RAMs por l-Asparaginasa

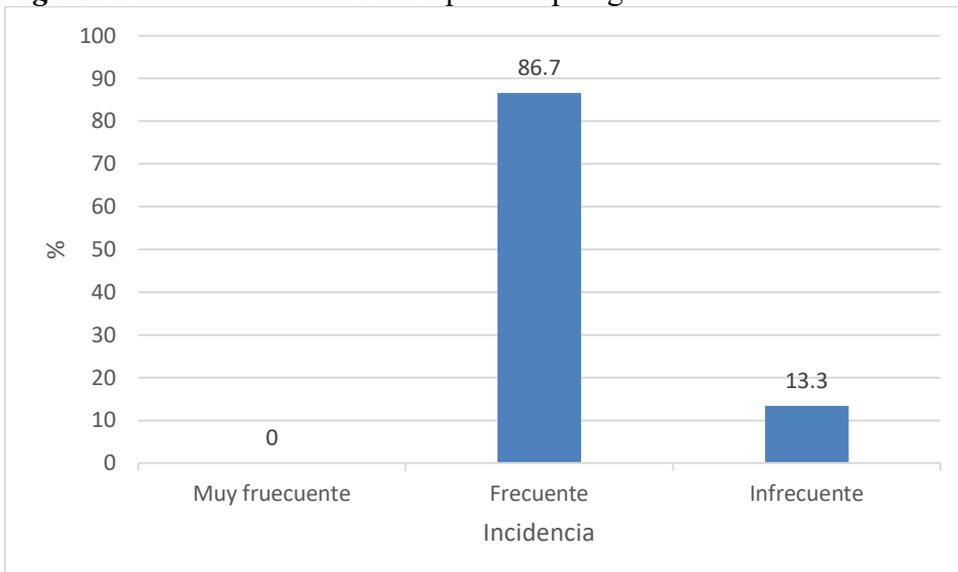


Tabla 10 Grado de severidad

	Cantidad	Porcentaje
Leve	9	60.0
Moderado	5	33.3
Grave	1	6.7
Total	15	100.0

Del total de pacientes que del total de pacientes que presentaron RAM: el 60% presentaron severidad leve; el 33.3% presentaron severidad moderado; el 6.7% presentaron severidad grave

Figure 3 Grado de severidad de las RAMs por l-Asparaginasa

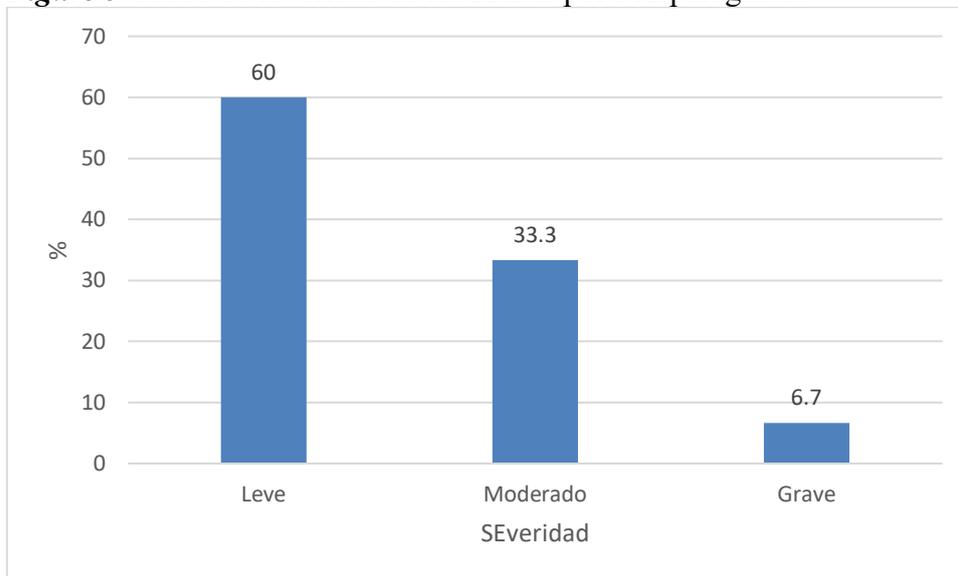


Tabla 11 Severidad

	Cantidad	Porcentaje
A	0	0
B	15	100
C	0	0
D	0	0
E	0	0
F	0	0
Total	15	100

Del total de pacientes que del total de pacientes que presentaron RAM: el 100% presentaron tipo B

Figure 4 Severidad de las RAMs por l-Asparaginasa

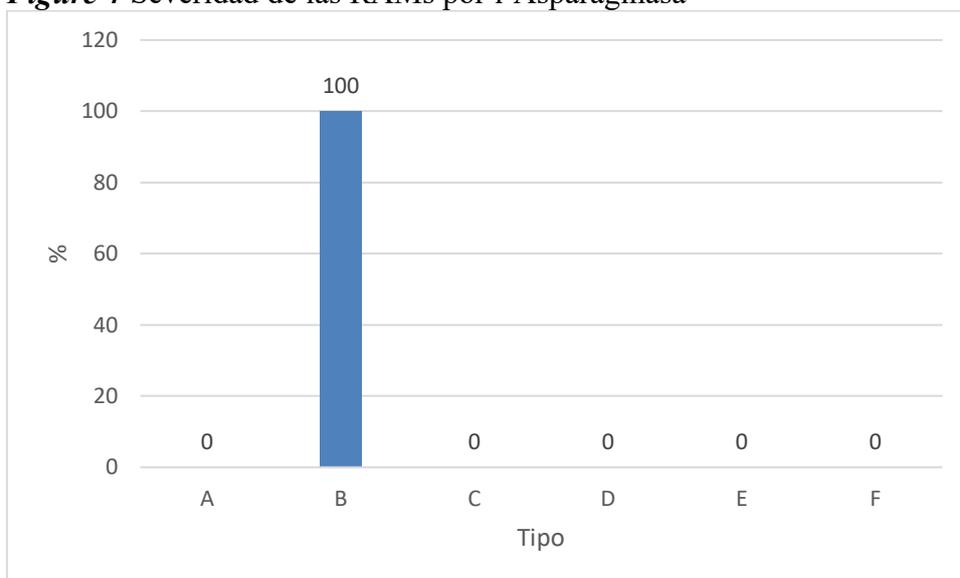


Tabla 12 Tipo del medicamento l-Asparaginasa

	Cantidad	Porcentaje
Nativa	14	93.3
Pegilada	1	6.7
Erwinia	0	0.0
Total	15	100.0

Del total de pacientes, el 93.3% presentaron RAM al tipo de medicamentos l-Asparaginasa Nativa.

Figure 5 Tipo de l-Asparaginasa que causa la RAMs

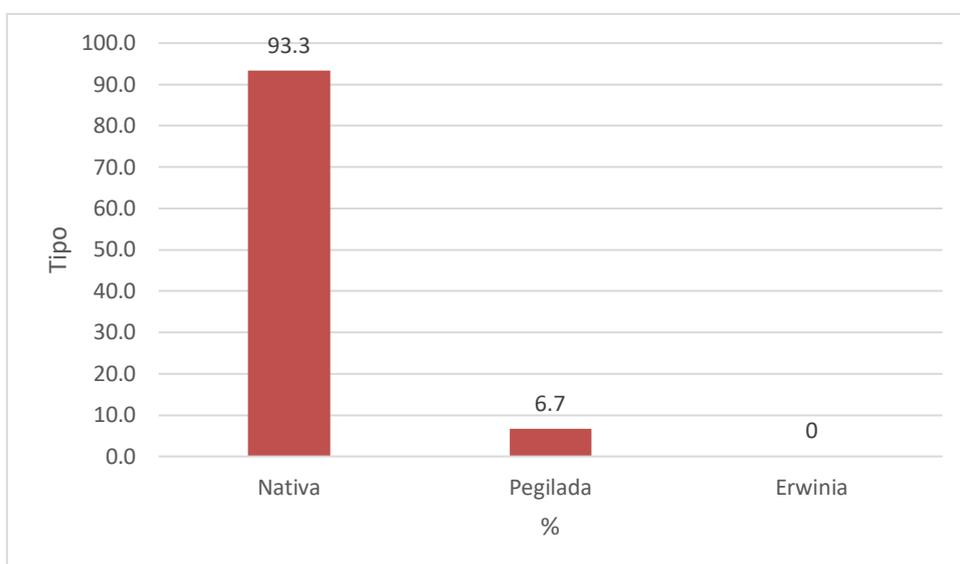


Tabla 13 Esquema del medicamento l-Asparaginasa

	Cantidad	Porcentaje
Inducción IA	3	20.0
Bloque I	6	60.0
Bloque II	3	20.0
Bloque III	0	0.0
Total	15	100.0

DE la tabla se aprecia que del total de pacientes que tuvieron RAM, el esquema prevalente fue bloque I; seguido por Inducción IA o Bloque II

Figure 6 Esquema de l-Asparaginasa que causa la RAMs

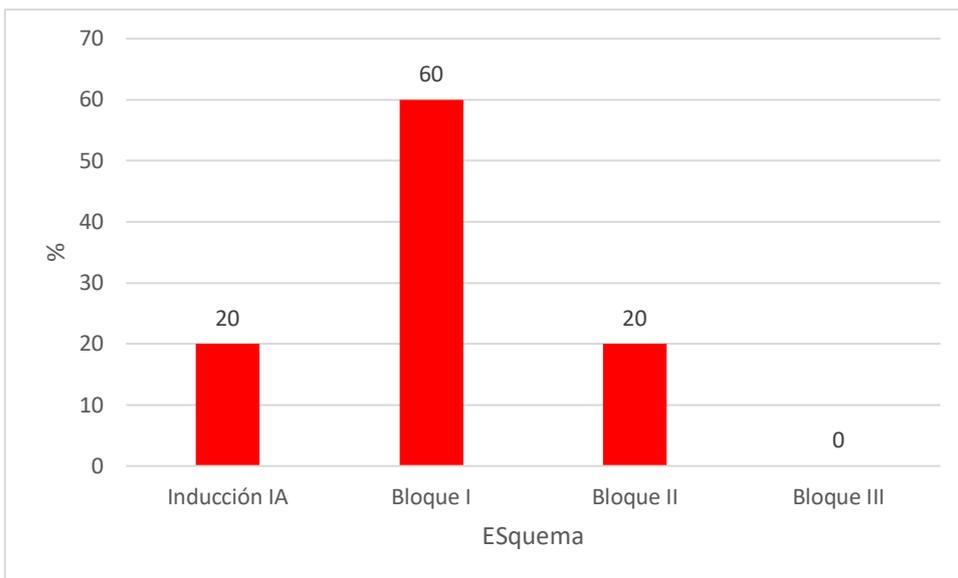


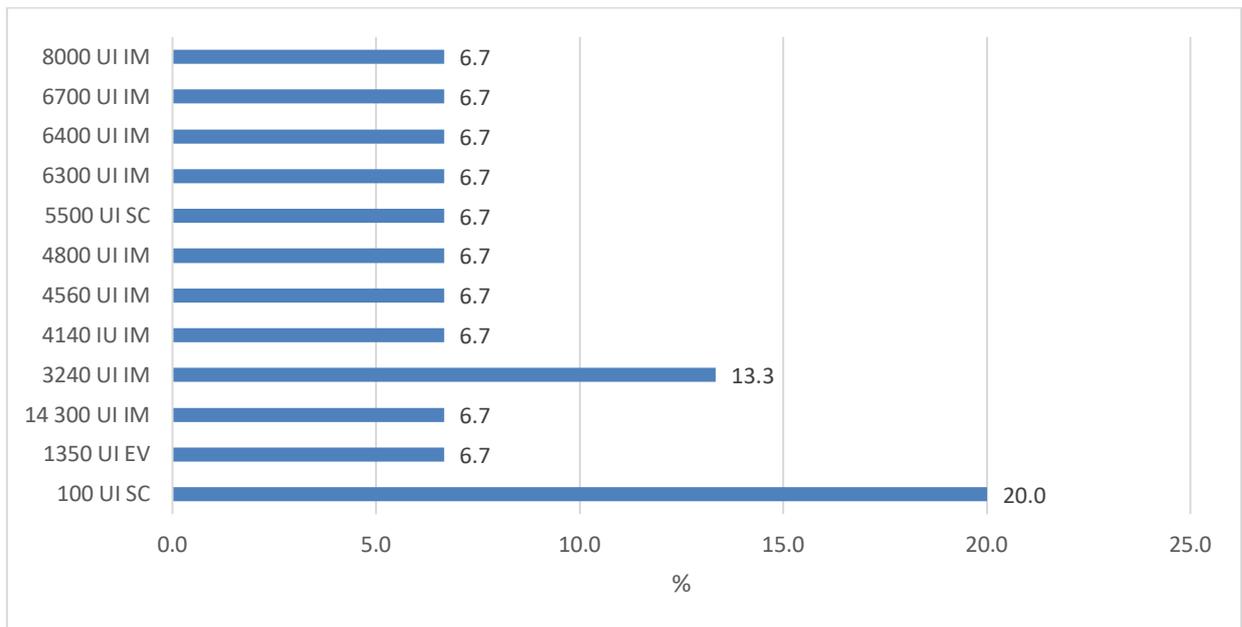
Tabla 14 Dosis del medicamento l-Asparaginasa

	Cantidad	Porcentaje
100 UI SC	3	20.0
1350 UI EV	1	6.7
14 300 UI IM	1	6.7
3240 UI IM	2	13.3
4140 IU IM	1	6.7
4560 UI IM	1	6.7
4800 UI IM	1	6.7
5500 UI SC	1	6.7

6300 UI IM	1	6.7
6400 UI IM	1	6.7
6700 UI IM	1	6.7
8000 UI IM	1	6.7
Total	15	100.0

De la tabla se aprecia que la dosis prevalente del medicamento l-Asparaginasa 100 UI SC (20%) seguido por 3240 UI IM (13.3%)

Figure 7 Dosis de l-Asparaginasa que causa la RAMs



c) Causalidad de la RAM según el algoritmo de Karch y lasagna

Tabla 15 Evaluación de causalidad

	Cantidad	Porcentaje
Leve	5	33.33
Moderado	9	60.00
Severo	1	6.67
Total	15	100.00

De la tabla se aprecia que del total de pacientes que tuvieron RAM, el 33.3% tuvieron evaluación de causalidad leve; el 60% tuvieron evaluación de causalidad moderada y 6.67% de severa.

Figure 8 Criterio de evaluación de la RAMs

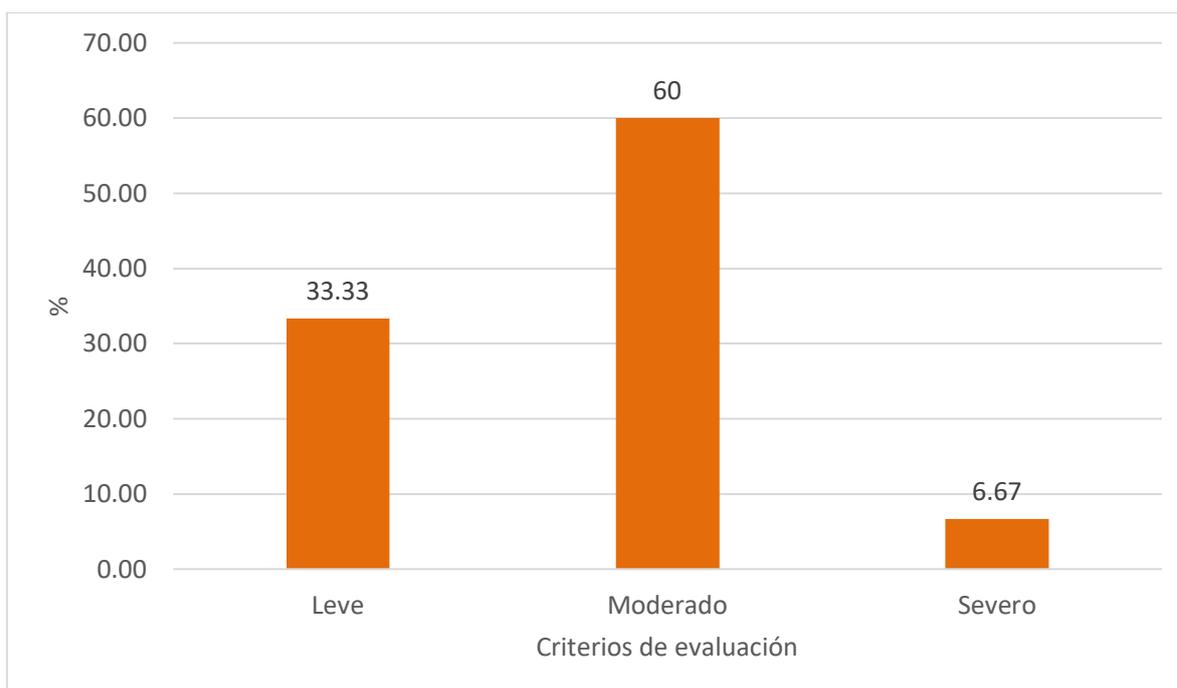
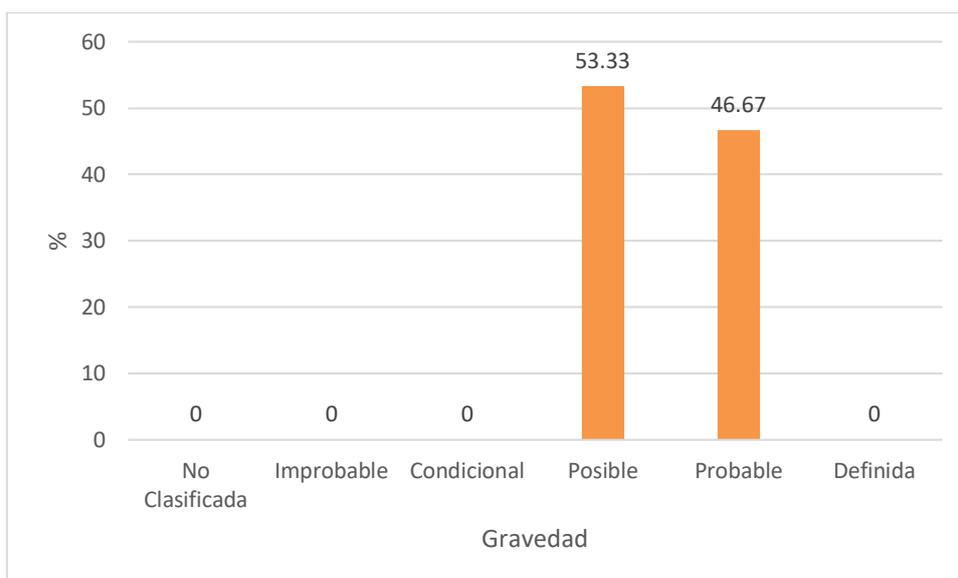


Tabla 16 Categorías del algoritmo de Karch y lasagna

	Cantidad	Porcentaje
No Clasificada	0	0
Improbable	0	0
Condicional	0	0
Posible	8	53.33
Probable	7	46.67
Definida	0	0
Total	15	100

El 53.33% del total de pacientes es posible que aparezca las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso, mientras que el 46.67% es probable que aparezca las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso.

Figure 9 Gravedad de las RAMs



4.1.2. Discusión de resultados

En el presente estudio Descriptivo - Retrospectivo de la “Prevalencia de reacciones adversas en pacientes tratados con l-Asparaginasa del servicio de hematología pediátrica del HNERM”, Durante los meses de enero 2018 a febrero 2019, se encontraron 56 historias clínicas (pacientes) con prescripción de l-Asparaginasa según esquema, de los cuales se encontraron 15 pacientes que tuvieron reacciones adversas al medicamento l-Asparaginasa lo que representa un de 3.93% de prevalencia de RAM. Sin embargo, distintos estudios nacionales e internacionales no coinciden con nuestros resultados, probablemente por las diferencias metodológicas y otros factores, dificultando así la obtención de datos comparables.

Por otra parte, en relación al objetivo específico orientado a las características de las reacciones adversas al medicamento l-Asparaginasa, los artículos publicados más concordantes con nuestro estudio, se encuentra el realizado por **Machín et al. (2019)** en donde las reacciones alérgicas tienen como causa la cantidad de dosis recibidas, ya que en sus resultados descriptivos mencionan que se observa una supervivencia superior en los enfermos que recibieron una dosis mayor a diferencia de los que si prestaron reacciones; en comparación con nuestro estudio las RAMs se presentaron mayormente en un 20% en las dosis subcutáneas (100 UI) entre las cuales están consideradas las pruebas de sensibilidad, así mismo, un 13.3% pertenece a la dosis 3240 UI IM, las cuales fueron prescritas desacuerdo a la superficie corporal del paciente.

Por otra parte, **Stephanie Cohen-Rosenstock, Kathia Valverde-Muñoz et**

al. (2018) en donde se reporta un caso de pancreatitis aguda edematosa no biliar, secundaria al uso de L-Asparaginasa, en un paciente con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, por lo que, existe relación con la presente investigación ya que se halló un reporte de pancreatitis aguda, mediante análisis de amilasa y lipasa, las cuales resultaron elevadas tras el uso de l-Asparaginasa. Así mismo, la investigación de **Battistel et al. (2019)** el cual, de 98 pacientes, el 16,3% experimentaron una reacción alérgica a la l-Asparaginasa nativa, 62.5% de ellos solo recibieron administración intravenosa y tuvieron reacciones alérgicas, lo que guarda relación con la presente investigación, ya que de 56 pacientes que recibieron el medicamento en distintas fechas, 15 hicieron una RAM a l-Asparaginasa. En cuanto a la investigación de **Mi Ko, O La (2017)** donde 83 personas tuvieron reacciones adversas graves, afectando significativamente la duración de la estancia hospitalaria y la interrupción de la administración del medicamento, a lo que hay una pequeña relación, ya que en el presente estudio se muestra un tipo de RAM grave como lo es el shock anafiláctico, prolongando la estancia hospitalaria del paciente.

En la investigación de **Pachas et al. (2019)**, describe que las reacciones adversas a medicamentos comunes son; prurito 13,94%, náuseas 13,33% y rash 11,52%, por lo que, existe relación con el presente estudio, siendo la urticaria o prurito uno de los RAMs más frecuentes con 13,33%, seguido por rash con 6.67%. Por otra parte, el **Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación et al. (2017)** donde se observó un porcentaje considerable de pacientes (77.8%) que finalizaron el tratamiento luego de haber presentado reacción de hipersensibilidad a los 2 fármacos derivados de E.coli, el cual guarda relación con el presente estudio, ya que se presenta RAM para l-Asparaginasa nativa con un 93.3% y una RAM en el medicamento l-Asparaginasa pegilada con un 6.7%. En cuanto a la investigación del **Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación et al. (2020)** Tras la repetición de la prueba bajo la supervisión de los doctores inmunólogos, se obtuvo que solo uno de los cincuenta pacientes realmente presentó una actitud de hipersensibilidad, el cual guarda relación con el presente estudio ya que se realiza las pruebas de hipersensibilidad estandarizado por inmunólogos, así previniendo casos de reacción mayor a este medicamento.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- La prevalencia de Reacciones Adversas a L-Asparaginasa en niños menores de 15 años con LLA, tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019, fue de 3.93%
- Entre las características del medicamento l-Asparaginasa usado en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica se encuentra: el esquema de tratamiento en el que se prescribe (Inducción IA, Bloque I, Bloque II, Bloque III, Bloque I') ya que de ellos dependerá la cantidad de dosis, el tratamiento y medicamentos coadyuvantes de la quimioterapia de la cual depende del tipo de esquema, la dosis de l-Asparaginasa según superficie corporal, el tipo de l-Asparaginasa (Nativa, Pegilada, Erwinasa), la previa prueba de sensibilidad con histamina, agua destilada y 3 a 5 UI intradérmico.
- Entre las características de las reacciones adversas en relación al medicamento l-Asparaginasa usado en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica se encuentra: la RAM más común del cual 13.33% presentaron Pápula eritematosa, rash dérmico o Urticaria. La incidencia, del total de pacientes que presentaron reacción adversa a l-Asparaginasa fue Frecuente (86.7%). El 60% presentaron severidad leve, el 33.3% presentaron severidad moderado; el 6.7% presentaron severidad grave. El 100 % presentaron RAM tipo B. El 93.3% presentaron RAM al tipo de medicamentos l-Asparaginasa Nativa. El esquema prevalente fue bloque I; seguido por Inducción IA o Bloque II. La dosis prevalente del medicamento l-Asparaginasa 100 UI SC (20%) seguido por 3240 UI IM (13.3%)
- La causalidad de las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso, mediante la utilización del Algoritmo de Karch y Lasagna fue de: el 33.3% leve; el 60%, moderada y 6.67% severa. El 53.33% del total de pacientes es posible que aparezca las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso, mientras que el 46.67% es probable que aparezca las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso.

5.2. Recomendaciones

- Realizar estudios de farmacovigilancia con la participación activa del químico farmacéutico en el área de oncología pediátrica, con el fin de conocer la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, ya que al ser un servicio que requiere de medicamentos nuevos y tóxicos, los pacientes van a tener más predisposición a sufrir de una RAM.
- Implementar en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins un centro de información del medicamento cuyas acciones sean coordinadas con las actividades de farmacovigilancia para proporcionar información completa y actualizada para profesionales de la salud.
- Promover y coordinar los diferentes recursos de la atención sanitaria desde todas sus perspectivas y ámbitos de actuación desde médicos, farmacéuticos y enfermeras pues sería una gran aportación a las necesidades que exige nuestra sociedad.
- Promover, incentivar e informar al personal de salud a realizar las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos en el tiempo y de forma adecuada.
- Incentivar el papel del químico farmacéutico en el campo clínico y seguimiento farmacoterapéutico, a través de la farmacovigilancia intensiva en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, para así fortalecer la seguridad del tratamiento del paciente.
- Implementar el protocolo de desensibilización al medicamento de l-Asparaginasa durante su preparación, tal cual se presenta en la bibliografía.

REFERENCIAS

1. Perú21 R. Al año detectan 1,800 casos de cáncer infantil. Perú21. 2019 febrero: p. 15.
2. Ministerio de Salud. Plan Nacional para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en Pacientes de 1 a 21 años. Lima, Perú: Ministerio Nacional de Salud; 2017.
3. Instituto Nacional del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. [Online].; 2020 [cited 2020 febrero 11. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol>.
4. Machín S, Rubio Y, Gonzáles A, Menéndez A, Gil M, Valdés F. Reacciones alérgicas por L-asparaginasa en niños con leucemia linfocítica aguda. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2019; 35(1).
5. Stephanie Cohen-Rosenstock, Kathia Valverde-Muñoz. Pancreatitis aguda como efecto adverso de L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. Servicio de Hematología, Departamento de Hemato-oncología. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Costa Rica. 2018.
6. Battistel A, Simas B, Telles M, Esteves L, Bohns M. Allergic reactions to asparaginase: Retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. Hematología, Transfusión y Terapia Celular. 2019.
7. Mi Ko K, O La H. Analysis of L-asparaginase Related Adverse Reaction. Korean Journal of Clinical Pharmacy. 2017; 27(3): p. 143-149.
8. Pachas R. Características de las reacciones adversas a medicamentos de pacientes del Hospital Hipólito Unanue - Lima, enero a diciembre 2018. Tesis de pregrado. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.
9. De Evaluación De Tecnologías I, Salud E. PERÚ Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo Seguro Social de Salto Eficacia y seguridad de l-asparaginasa Erwinia y e. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con LLA que presentan hipersensibilidad a l-asparaginasa nativa. DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N°016 - SDEPFYOTS-DETS- IETSI-2017 EsSalud [Internet].; Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_16_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf
10. De Evaluación De Tecnologías I, Salud E. PERÚ Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo Seguro Social de Salto prueba cutánea para medir la reacción de hipersensibilidad inmediata a l-Asparaginasa e. coli nativa. dirección de evaluación de tecnologías sanitarias N°001 - DETS - IETSI - 2020 EsSalud [Internet].; Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_REC_001_DETS_2020.pdf
11. Frías B. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en una institución pública de Lima, periodo julio 2016 - junio 2019. Tesis de pregrado. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.
12. Yori M, Palomino D, Castañeda J. Frecuencia y características de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel en Lima, Perú. Tesis de Pregrado. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
13. Villanera L. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo octubre 2016-marzo 2017. Tesis de pregrado. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.
14. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatría Integral. 2016; 20(6): p. 380-389.

15. American Cancer Society. ABOUT ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (ALL). [Online].; 2018 [cited 2020 Febrero 12. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>.
16. Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
17. Jimenez A, Samudio M, Caniza M. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría (Asunción)*. 2016; 43(1): p. 17-24.
18. Mejía N, Alvarez A, Solís Z, Matos E, Zegarra E, Del Águila S. Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institucional DIGEMID - Ministerio de Salud de Perú. *Pharmaceutical Care*. 2016; 18(2): p. 67-74.
19. Fundación Josep Carreras. Leucemia linfoblástica aguda infantil. [Online].; 2020 [cited 2020 Febrero 12. Disponible en: https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil_1190335.
20. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version. [Online]. [cited 2020 Febrero 12. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/child-all-treatment-pdq>.
21. Ballón D. L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2014; 53(1): p. 24-28.
22. Chemocare. Asparaginasa. [Online].; 2020 [cited 2020 Febrero 12. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/asparaginasa.aspx>.
23. Moscardó C, Fernández R, Sevilla J, Astigarraga I, Rives S, Sánchez de Toledo J, et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *Anales de Pediatría*. 2013; 79(5): p. 329.e1-329.e11.
24. Jiménez O, Navarro C, González F, Lanuza F, Montesa C. análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*. 2017; 91: p. 1-17.
25. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios-aemps. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios Madrid; 2015.
26. Dirección General de Medicamentos. Resolución directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID [Internet]. Lima (PE): 2000. [Citado 20 abril del 2015]. 4 p. Disponible en: www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded//RD813-2000-DG.pdf
27. ¿Qué es la leucemia linfocítica aguda? [Internet]. Cancer.org. 2018 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-aguda.html>
28. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. Cancer.gov; 2020 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionariocancer/def/asparaginasa>
29. Pancreatitis - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org.; 2020 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/pancreatitis/symptoms-causes/syc-20360227#:~:text=La%20pancreatitis%20es%20inflamaci%C3%B3n%20en,procesa%20el%20az%C3%BAcar%20>

30. Continuada G, Julio -Agosto. La pegilación de fármacos Introducción Àxel Oliveres. 2002 [cited 2021 Jul 5];1:257. Available from: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v1n5a61pdf001.pdf>
31. Valderrama S. Pasos para elaborar poryectos de investigación científica: cuantitativa, cualitativa y mixta Lima, Perú: Editorial San Marcos; 2017
32. Carrasco S. Metodología de la Investigación científica Lima, Perú: Editorial San Marcos; 2018.
33. Castañeda M, Cabrera A, Navarro Y, de Vries W. Procesamiento de datos y análisis estadísticos utilizando SPSS: Un libro práctico para investigadores y administradores educativos Brasil: EDIPUCRS; 2010.
34. Gómez P. Principios básicos de bioética. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2009; 55(4): p. 230-233.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLE	DISEÑO
P. GENERAL	O. GENERAL	NO APLICA	VARIABLE 1	METODOLÓGICO
<p>Problema General: ¿Cuál es la prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años portadores de LLA que hayan sido ingresados y tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019?</p>	<p>Objetivo General: Determinar la prevalencia de reacciones adversas a L-ASP en niños menores de 15 años portadores de LLA que hayan sido ingresados y tratados en el servicio de Hematología pediátrica en el HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019.</p>		Prevalencia de Reacciones adversas	<p>METODO Y DISEÑO DE INVESTIGACION Descriptivo – retrospectivo, La investigación tiene un diseño no experimental. Enfoque cuantitativo debido al uso de métodos estadísticos el análisis e interpretación de datos. El tipo de investigación es</p>
P. ESPECIFICO	O. ESPECIFICOS		<p>La población estudio está formada por todas las historias clínicas de pacientes, así mismo, esta población se considera como un estudio censal porque se trabaja el estudio con la totalidad de la población del servicio de hematología pediátrica del HNERM, con el diagnóstico de LLA e indicados con el medicamento L-Asparaginasa durante las fechas de enero del 2018 a febrero del 2019, siendo en total 56 historias clínicas.</p>	
<p>a.- ¿Cuál es la prevalencia de las reacciones adversas a L-Asparaginasa según las características propias de las Rams, en pacientes con LLA hospitalizados en el servicio de Hematología pediátrica del HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019?</p> <p>b.- ¿Cuál es la prevalencia de las reacciones adversas a L-Asparaginasa según las características propias del medicamento, en pacientes con LLA hospitalizados en el servicio de Hematología pediátrica del HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019?</p> <p>c.- ¿Cuál es la prevalencia de las reacciones adversas a L-Asparaginasa según el algoritmo de causalidad de las Rams, en pacientes con LLA hospitalizados en el servicio de Hematología pediátrica del HNERM entre el período de enero del 2018 a febrero del 2019?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identificar las características del medicamento L-asparaginasa usado en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica. 2. Analizar las características de las reacciones adversas en relación al medicamento L-asparaginasa usado en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica. 3. Determinar la causalidad de las RAM entre la administración de L-ASP y la aparición de un determinado efecto adverso, mediante la utilización del Algoritmo de Karch y Lasagna. 	<p style="text-align: center;">Muestra</p> <p>La muestra está formada por todas las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de LLA del HNERM, que presentaron RAM al medicamento L-Asparaginasa durante las fechas de enero del 2018 a febrero del 2019, siendo un total de 16 pacientes con RAM.</p>		

Anexo 2: Instrumentos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:

“Formato de reporte de Reacciones Adversas al uso de L-Asparaginasa”

SERVICIO 3G – HEMATOLOGIA PEDIATRICA HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS				
PACIENTE:				
HC:	DIAGNOSTICO:		ESQUEMA:	
EDAD:	SEXO:	SUPERFICIE CORPORAL:	ALERGIAS A MEDICAMENTOS:	FECHA:
I. TRATAMIENTO			II. REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA	
1. ESQUEMA INDUCCION IA () BLOQUE I () BLOQUE II () BLOQUE III () BLOQUE I' ()			1. DESCRIPCION DEL RAM ----- 2. Interacción Medicamentosa Interacción Farmacocinética () Interacción Farmacodinámica ()	
2. TRATAMIENTO FARMACOTERAPEUTICO			3. INCIDENCIA Muy frecuente () Frecuente () Infrecuente () Rara () Muy rara ()	
3. DOSIS DE L-ASPARAGINASA -----			4. Grado de severidad Leve () Moderado () Severo ()	
4. TIPO DE L-ASPARAGINASA L-asparaginasa Nativa () L-asparaginasa Pegilada () L-asparaginasa Erwinia ()			5. Tipo A () C () B () D () C () E ()	
5. PRUEBA DE SENSIBILIDAD SI () NO ()			7. Grado de riesgo Requiere monitoreo () No requiere monitoreo () Requiere intervención ()	
6. SE NOTIFICO LA RAM SI () NO ()			8. TRATAMIENTO A LA RAM:	

SERVICIO 3G – HEMATOLOGIA PEDIATRICA HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

PACIENTE:

HC:	DIAGNOSTICO:	ESQUEMA:		
EDAD:	SEXO:	SUPERFICIE CORPORAL:	ALERGIAS A MEDICAMENTOS:	FECHA:

I. TRATAMIENTO

1. ESQUEMA

INDUCCION IA	()	BLOQUE I	()	()
BLOQUE II	()	BLOQUE III	()	()
BLOQUE I'	()			

a) Inducción Ia

FÁRMACOS	Semana I	Semana II	Semana III	Semana IV
VINCISTINA 1.5 mg/m ² EV	mg	mg	mg	mg
PREDNISONA 40 A 60 mg/m ² VO	35 mg/día durante 29 días luego disminuir por 7 días restantes (c/3d)			
DAUNORRUBICINA 30 mg/m ² EV	mg	mg	mg	mg
L-ASPAR 6000 UI/m ² INTERDIARIO IM	UI	UI	UI	UI

- PERIODO DE DESCANSO DEL 30 A 42 días y continua con la FASE IB y profilaxis de TTT (intratecales)
- Control de amilasas y perfil de coagulación.
- Prueba de sensibilidad a asparaginasa antes de la primera y segunda dosis y a la semana de tratamiento.

b) Bloque I

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Metotrexato 4g/m ² + Dx5% 1000ml > EV en 24 horas (día 1)	mg						
Leucovorina 15mg/m ² EV c/6h, inicia 12 horas post fin de MTX			mg	mg	mg		
Mercaptopurina 100mg/m ² del día 1 al 5	mg TB	100 mg 2TB	mg TB	mg TB	75 mg 1 ½ TB		
Dexametasona 20mg/m ² del día 1 al 5	mg	mg	mg	mg	mg		
Vincristina 1.5mg/m ² días 1 y 6	mg					mg	
ARA-C 1g/m ² dosis c/12 h g.y. en 3 horas día 5					mg		
L-ASPAR 10000UI/m ² IM día 5 luego del 2° ARA-C							UI
FEC del Día 11° o RAN < 500							

c) Bloque II

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Metotrexato 4 g/m ² + Dx5% 1000ml > EV en 24 horas (día 1)	mg						
Leucovorina 15 mg/m ² EV c/6h, inicia 12 horas post fin de MTX			mg	mg	mg		
6 Tioguanina 100mg/m ² del día 1 al 5	mg	mg	mg	mg	80 mg		
Dexametasona 20mg/m ² del día 1 al 5	mg	mg	mg	mg	mg		
Vincristina 1.5mg/m ² días 1 y 6	mg					mg	
Daunorrubicina 50mg/m ² dosis Inf. 24h E.V. día 5					mg		
Ciclofosfamida 150mg/m ² dosis Inf. 1h E.V. día 2 - 5		mg	mg	mg	mg		
L-ASPAR 10000UI/m ² IM día 5							UI
FEC del Día 11° o RAN < 500							

d) Bloque I'

BLOQUE I': alcalinización 24 horas antes del inicio de MTX y 12 horas después del término de Leucovorina. TTT Día 1 se colocará 2 horas antes del inicio de la infusión de MTX.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Metotrexato 4g/m ² + Dx5% 1000ml > EV en 24 horas (día 1)	mg					
Leucovorina 15 mg/m ² EV c/6h, inicia 36 horas post fin de MTX			mg	mg	mg	
Mercaptopurina 100 mg/m ² VO c/24h (día 1 a 5) - 57MG	150mg STAB	mg TAB	mg TAB	mg TAB	125 mg 2 ½ TAB	
Dexametasona 20mg/m ² EV c/6-8hr (día 1 a 5)	mg c/6h	mg c/6h	mg c/6h	mg c/6h	mg c/6h	
Vincristina 1.5g/m ² + Dx5% 10ml > EV 10 minutos (día 1 y 6)	mg					mg
ARA-C 1g/m ² dosis +Dx5%-EV en 3 horas c/12h (x 2 dosis)					mg	
L-Aspar 10000UI/m ² IM profunda previa prueba de sensibilidad luego de la 2° dosis de ARA-C						UI
FEC 5ug/kg/día SC del día 11° y/o RAN < 500						

e) Bloque III

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Dexametasona 20mg/m ² /d	mg	mg	mg	mg	mg
ARA - C 2g/m ² /día + Dx5% 300ml > EV en 3hs cada 12 hs	mg	mg			
L-ASPAR 10 000 UI IM profundo previa P.S.					UI
VP 100mg/m ² /d + c/12h a 0.9% 350 ml > EV ego 12h c/12hs (5 dosis total)			mg	mg	mg
FEC 300ug SC desde el día 11 o RAN < 500					

SERVICIO 3G – HEMATOLOGIA PEDIATRICA HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS				
PACIENTE:				
HC:	DIAGNOSTICO:		ESQUEMA:	
EDAD:	SEXO:	SUPERFICIE CORPORAL:	ALERGIAS A MEDICAMENTOS:	FECHA:
I. TRATAMIENTO				
1. TRATAMIENTO FARMACOTERAPUTICO: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> QUIMIOTERAPIA COADYUVANTE </div>				

SERVICIO 3G – HEMATOLOGIA PEDIATRICA HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS														
PACIENTE:														
HC:	DIAGNOSTICO:		ESQUEMA:											
EDAD:	SEXO:	SUPERFICIE CORPORAL:	ALERGIAS A MEDICAMENTOS:	FECHA:										
II. REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA														
<p>1. Incidencia</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Muy frecuente</td> <td>= se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento (se expresa > 1/10, 10% o más).</td> </tr> <tr> <td>Frecuente</td> <td>= mayor de 1/10 pero menor de 1/100. (se expresa >1 y < 10%).</td> </tr> <tr> <td>Infrecuente</td> <td>= mayor de 1/100 pero menor de 1/1000. (>0. 1% y < 1%).</td> </tr> <tr> <td>Rara</td> <td>= mayor de 1/10.000 pero menor de 1/1000. (se expresa > 0,01%. < 0,1%).</td> </tr> <tr> <td>Muy rara</td> <td>= menor de 1/10.000. (se expresa < 0.01%).</td> </tr> </table>					Muy frecuente	= se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento (se expresa > 1/10, 10% o más).	Frecuente	= mayor de 1/10 pero menor de 1/100. (se expresa >1 y < 10%).	Infrecuente	= mayor de 1/100 pero menor de 1/1000. (>0. 1% y < 1%).	Rara	= mayor de 1/10.000 pero menor de 1/1000. (se expresa > 0,01%. < 0,1%).	Muy rara	= menor de 1/10.000. (se expresa < 0.01%).
Muy frecuente	= se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento (se expresa > 1/10, 10% o más).													
Frecuente	= mayor de 1/10 pero menor de 1/100. (se expresa >1 y < 10%).													
Infrecuente	= mayor de 1/100 pero menor de 1/1000. (>0. 1% y < 1%).													
Rara	= mayor de 1/10.000 pero menor de 1/1000. (se expresa > 0,01%. < 0,1%).													
Muy rara	= menor de 1/10.000. (se expresa < 0.01%).													

SERVICIO 3G – HEMATOLOGIA PEDIATRICA HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS				
PACIENTE:				
HC:	DIAGNOSTICO:		ESQUEMA:	
EDAD:	SEXO:	SUPERFICIE CORPORAL:	ALERGIAS A MEDICAMENTOS:	FECHA:
I. TRATAMIENTO				
1. DOSIS DE L-ASPARAGINASA				
<p>5.000-10.000UI/m2 (nativa): 2.500 UI/m2 (pegilada):</p>				
2. TIPO DE L-ASPARAGINASA				
<p>L-asparaginasa Nativa: L-asparaginasa Pegilada: L-asparaginasa Erwinia:</p>				
5. PRUEBA DE SENSIBILIDAD				
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Colocarle al paciente a nivel intradérmico de 3 a 5 UI del medicamento ✓ Esperar exactamente 1 hora ✓ Si es positivo se formara 1 papula el cual debe medir más de 1cm ✓ Si es negativo desaparece 				
PRICK TEST (prueba antígeno - anticuerpo)				
<ul style="list-style-type: none"> ✓ gota de la dilución 500 UI/ml de L-aparaginasa ✓ 1 gota de agua destilada ✓ 1 gota de histamina 				

**SERVICIO 3G – HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

PACIENTE:				
HC:	DIAGNOSTICO:		ESQUEMA:	
EDAD:	SEXO:	SUPERFICIE CORPORAL:	ALERGIAS A MEDICAMENTOS:	FECHA:
II. REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA				
1. Grado de severidad				
Leve:	Actitud que se muestra con signos y indicios de forma sencilla tolerados. No requieren procedimiento, ni prologan la hospitalización y tienen la posibilidad de o no solicitar de la suspensión del producto farmacéutico.			
Moderado:	Actitud que interfiere con las ocupaciones sin amenazar de manera directa la vida del paciente. Necesita de procedimiento farmacológico y puede o no solicitar la suspensión del producto farmacéutico responsable de la actitud adversa			
Severo:	Cualquier ocurrencia médica que se muestra con la gestión de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que provoque uno o bastante más de los próximos supuestos: Pone en riesgo la vida o causa el deceso del paciente, hace primordial hospitalizar o extender la estancia hospitalaria			
2. Tipo				
A	aumentado			
B	extraño			
C	crónico			
D	retrasado			
E	final de tratamiento			
F	fracaso			

EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)

INSTRUCTIVO PARA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

(Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia)

- a) **Secuencia Temporal:** Valora el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa a medicamentos (RAM). Se asigna la siguiente puntuación, según corresponda:

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	COMPATIBLE	El acontecimiento adverso descrito aparece durante o posterior a la administración del producto farmacéutico y es compatible con el mecanismo de acción del fármaco (tipo A) o con el proceso idiosincrático (Ej.: reacciones adversas de hipersensibilidad)	(+2)
2	COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	El acontecimiento adverso descrito aparece posterior a la administración del producto farmacéutico, pero con coherencia parcial en el tiempo con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. Ej.: aplasia medular que aparece nueve meses luego de dejar el tratamiento con el medicamento, o un efecto colateral que aparece post- tratamiento crónico sin que haya producido cambios en la dosis.	(+1)
3	NO HAY INFORMACIÓN	No hay suficiente información en el formato de notificación para discernir la secuencia temporal.	(0)
4	INCOMPATIBLE	Según la información de la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del producto farmacéutico y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej.: Una neoplasia que se diagnostica a los pocos días de iniciar el tratamiento con el producto farmacéutico sospechoso	(-1)
5	RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, entre otras). En estos casos, los criterios del algoritmo de causalidad "retirada" y "re-exposición" se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: La retirada se entenderá como re-administración del producto farmacéutico y la re-exposición como retirada tras la re-administración.	(+2)

- b) **Conocimiento Previo**

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM BIEN CONOCIDA	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia , estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, de ser posible que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Algunas fuentes de evidencia serías sobre las reacciones adversas son: la Ficha Técnica y/o prospecto, formularios nacionales o internacionales de medicamentos, estudios publicados en revistas indexadas metodológicamente apropiados.	(+2)
2	RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin asociación aparente o compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Información proveniente de UpToDate, Micromedex, Martindale, Drugs.	(+1)
3	RAM DESCONOCIDA	Relación producto farmacéutico-reacción no conocida	(0)
4	EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN	Existe información farmacológica en contra de la relación producto farmacéutico-reacción	(-1)

- c) **Efecto de Retiro del Producto Farmacéutico sospechos**

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM MEJORA	El acontecimiento mejora con el retiro del producto farmacéutico, independientemente del tratamiento recibido y/o hubo una única administración	(+2)
2	RAM NO MEJORA	El acontecimiento no mejora con el retiro del producto farmacéutico sospechoso, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles	(-2)
3	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	El producto farmacéutico sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora	(+1)
4	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM MEJORA	No se ha retirado la medicación y, sin embargo, la reacción mejora . Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver la evaluación general	(-2)
5	NO HAY INFORMACIÓN	En el formato de notificación no hay información sobre el retiro del producto farmacéutico	(0)
6	RAM MORTAL O REVERSIBLE	El desenlace de la reacción es mortal o irreversible . Incluir las malformaciones congénitas relacionadas al uso de los productos farmacéuticos durante la gestación	(0)
7	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido a la aparición de	(+1)

EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)

DIGEMID

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

MINISTERIO DE SALUD

FICHA DE EVALUACION DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAM

Para ser llenado durante el proceso de evaluación

N° Ficha

Medicamento Sospechoso:..... **RAM:**.....

...

Resultado de la Evaluación (Ver Algoritmo e Instructivo)		
A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje
a) Secuencia temporal		
b) Conocimiento previo		
c) Efecto de retiro del fármaco		
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso		
e) Existencia de causas alternativas		
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad		
g) Exploraciones complementarias		
Puntaje Total		

B. Categorías del Algoritmo de Causalidad
(1)Definida > = 8
(2)Probable 6 – 7
(3)Posible 4 – 5
(4)Improbable <= 0
(5)Condicional 1 – 3
(6)No clasificable Falta información

C. Gravedad
(1) No serio
(2) Serio
(3) Grave

Evaluador Responsable:.....

Firma y Sello

Anexo 3: Validez del instrumento



Universidad
Norbert Wiener

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: "PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 - FEBRERO 2019"

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE 1: Prevalencia de Reacciones Adversas							
	DIMENSIÓN 1: Características de las RAMs	Si	No	Si	No	Si	No	
1	- Descripción	X		X		X		
2	- Gravedad	X		X		X		
3	- Tipo	X		X		X		
4	- Incidencia	X		X		X		
	DIMENSIÓN 2: Características del medicamento l-asparaginasa	Si	No	Si	No	Si	No	
6	- Tipo	X		X		X		
7	- Esquema	X		X		X		
8	- Dosis	X		X		X		
	DIMENSIÓN 3: Evaluación de causalidad	Si	No	Si	No	Si	No	
10	- Categoría del algoritmo	X		X		X		
12	- Gravedad	X		X		X		
13	- Criterios de evaluación	X		X		X		



Universidad
Norbert Wiener

Observaciones (precisar si hay suficiencia): NINGUNO

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [X] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador. Dr. NESQUEN JOSÉ TASAYCO YATACO
DNI: 21873096

Especialidad del validador: DOCTOR EN SALUD

¹Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

4 de abril del 2021

C.F. NESQUEN J. TASAYCO YATACO
C.G.P.P. 07103

Firma del Experto Informante



Universidad
Norbert Wiener

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: "PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 - FEBRERO 2019"

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
VARIABLE 1: Prevalencia de Reacciones Adversas								
DIMENSIÓN 1: Características de las RAMs								
1	- Descripción	x		x		x		
2	- Gravedad	x		x		x		
3	- Tipo	x		x		x		
4	- Incidencia	x		x		x		
DIMENSIÓN 2: Características del medicamento l-asparaginasa								
6	- Tipo	x		x		x		
7	- Esquema	x		x		x		
8	- Dosis	x		x		x		
DIMENSIÓN 3: Evaluación de causalidad								
10	- Categoría del algoritmo	x		x		x		
12	- Gravedad	x		x		x		
13	- Criterios de evaluación	x		x		x		



Universidad
Norbert Wiener

Observaciones (precisar si hay suficiencia): Hay suficiencia

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [x] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador. Dr: Orlando Márquez Caro
DNI: 09075930

Especialidad del validador:... **Metodólogo**

¹Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

13 de abril de 2021

Firma del Experto Informante

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: "PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 - FEBRERO 2019"

Nº	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE 1: Prevalencia de Reacciones Adversas							
	DIMENSIÓN 1: Características de las RAMs							
1	- Descripción	X		X		X		
2	- Gravedad	X		X		X		
3	- Tipo	X		X		X		
4	- Incidencia	X		X		X		
	DIMENSIÓN 2: Características del medicamento l-asparaginasa							
6	- Tipo	X		X		X		
7	- Esquema	X		X		X		
8	- Dosis	X		X		X		
	DIMENSIÓN 3: Evaluación de causalidad							
10	- Categoría del algoritmo	X		X		X		
12	- Gravedad	X		X		X		
13	- Criterios de evaluación	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): Si existe suficiencia

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [x] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador: Mg. Hugo Jesús Justil Guerrero
DNI:40452674

Especialidad del validador: Farmacología experimental

¹**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

31 de marzo del 2021


 Firma del Experto Informante

Anexo 4: Confiabilidad del instrumento

Confiabilidad

Ficha de recolección de datos tratamiento y reacciones adversas

Para determinar la confiabilidad del instrumento se procedió a realizar la prueba piloto a 15 encuestados y se midió con el coeficiente de confiabilidad de alpha combrach.

$$\alpha = \frac{K}{K-1} \left(1 - \frac{\sum Si^2}{St} \right)$$

Donde:

K: Número de ítems

Si²: Varianza Muestral

Datos

St varianza del total de puntaje de los ítems

	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10	p11	total
1	4	1	1	3	1	1	1	4	1	1	1	19
2	3	1	1	3	1	2	1	4	1	1	2	20
3	4	1	1	1	1	3	1	4	1	1	3	21
4	4	2	2	2	1	4	1	3	1	1	2	23
5	4	2	3	3	2	3	1	4	2	1	1	26
6	4	2	2	2	2	3	2	4	3	1	2	27
7	3	2	1	2	2	3	2	3	2	1	2	23
8	4	1	1	3	2	3	1	4	1	1	2	23
9	5	1	1	1	1	4	1	4	1	1	2	22
10	5	2	2	2	2	4	2	4	2	1	3	29
11	6	3	2	3	2	5	1	4	2	1	2	31
12	5	2	2	3	2	4	1	3	1	1	2	26
13	4	2	3	1	2	4	1	4	1	1	1	24
14	5	2	3	2	2	4	1	3	1	1	1	25
15	5	2	3	3	1	4	2	3	1	1	1	26
suma	65	26	28	34	24	51	19	55	21	15	27	
si2	0.7	0.4	0.7	0.6	0.3	1.0	0.2	0.2	0.4	0.0	0.5	4.9
st2	269											

$$\sum Si^2 = 4.9 \quad St^2 = 269 \quad K=11$$

$$\alpha = \frac{11}{11-1} \left(1 - \frac{4.9}{269} \right) = 0.99$$

Para el análisis correspondiente se tomó una muestra piloto de 30 encuestados. El coeficiente obtenido, denota una elevada consistencia interna entre los ítems que conforman el cuestionario de ficha de recolección de datos sobre tratamiento y reacciones adversas ya que el resultado del cálculo correspondiente fue de 0.99, lo que evidencia que las preguntas del cuestionario contribuyen de manera significativa a la definición de los conceptos que se desean investigar, ya que cuando el coeficiente se aproxima a uno, el instrumento es muy confiable para la presente investigación.

Anexo 5: Aprobación del Comité de Ética



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN

Lima, 06 de julio de 2021

Investigador(a):
Canelo Chávez, Luis Lorenzo
Exp. N° 708-2021

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: "PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 - FEBRERO 2019" V02, el cual tiene como investigador principal a Canelo Chávez, Luis Lorenzo.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



Yenny Marisol Bellido Fuentes
Presidenta del CIEI- UPNW

Anexo 6: Carta de Aprobación de la Institución para la Recolección de Datos

Jefe de Departamento de Farmacia del HNERM



Lima, 06 de abril de 2021

DR.
MARIO VIÑAS VELIZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

Presente.-

De mi mayor consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a Usted para saludarla(o) en nombre propio y de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, a quien represento en calidad de Decano.

Mediante la presente le solicito vuestra autorización para que el/la estudiante CANELO CHAVEZ, LUIS LORENZO con código 2021800125 de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de nuestra casa de estudios, realice la recolección de datos del proyecto de Tesis titulado: "PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 - FEBRERO 2021."

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para expresar mi consideración y estima personal.

Atentamente,



 Dr. Narciso Enrique León Soria
Decano de la Facultad de
Farmacia y Bioquímica (e)
Universidad Privada Norbert Wiener

Recibido
14/07/21


HNERM - Hospital
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

Dr. Q.F. MARIO VIÑAS VELIZ
C. Q. F. 03683
Jefe de Departamento de Farmacia

Jefe de Departamento de Hematología del HNERM



Universidad
Norbert Wiener

Lima, 02 de julio de 2021

DR.
JUAN NAVARRO CABRERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

Presente.-

De mi mayor consideración:

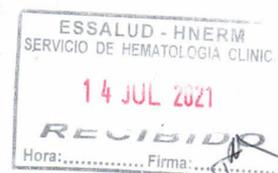
Tengo el agrado de dirigirme a Usted para saludarla(o) en nombre propio y de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, a quien represento en calidad de Decano.

Mediante la presente le solicito vuestra autorización para que el/la estudiante CANELO CHAVEZ, LUIS LORENZO con código 2021800125 de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de nuestra casa de estudios, realice la recolección de datos del proyecto de Tesis titulado: "PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES TRATADOS CON L-ASPARAGINASA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HNERM, ENERO 2018 - FEBRERO 2021."

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para expresar mi consideración y estima personal.

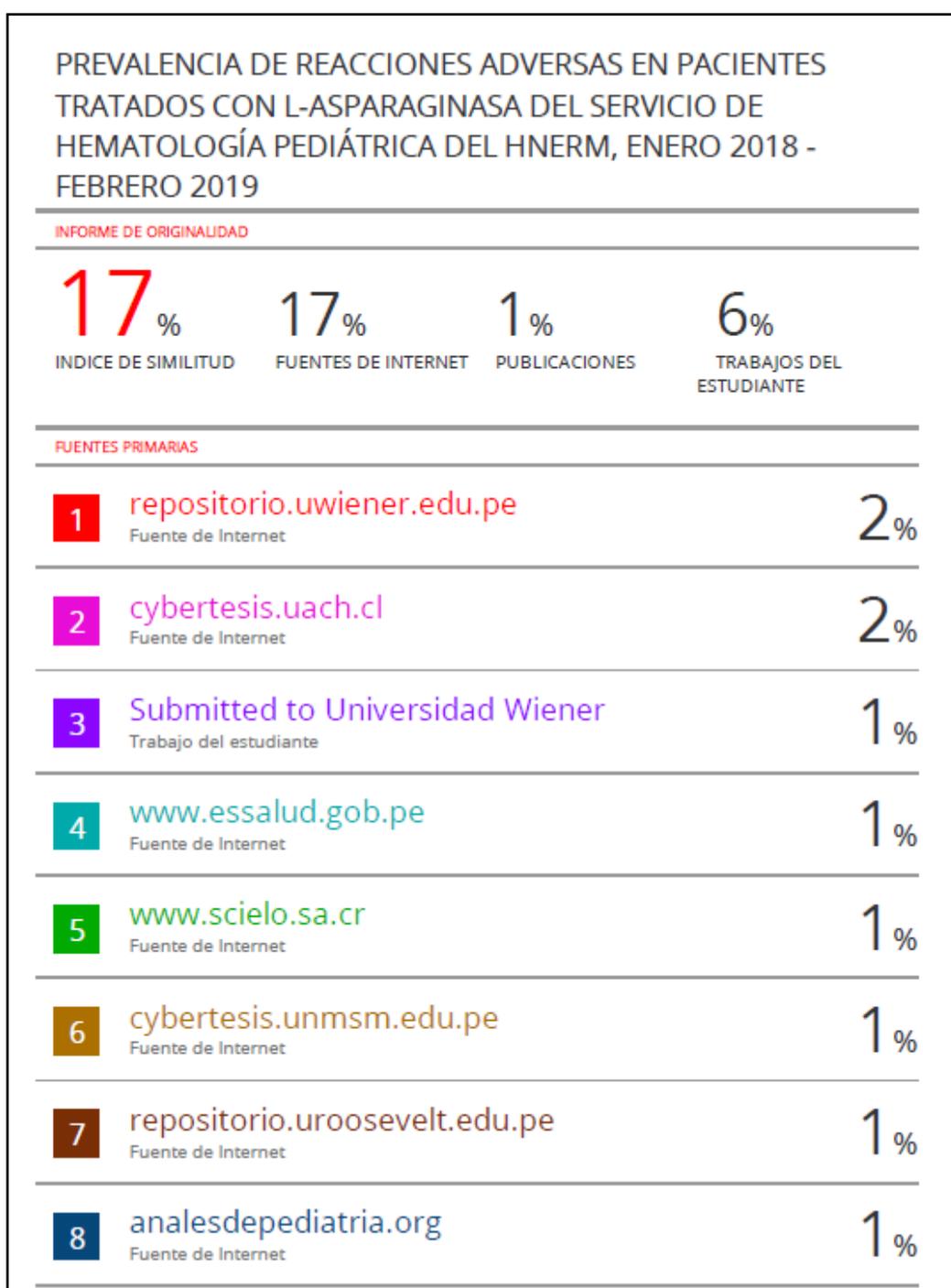
Atentamente,


Dr. Enrique León Soria
Decano de la Facultad de
Farmacia y Bioquímica (e)
Universidad Privada Norbert Wiener



Dr. JUAN NAVARRO CABRERA
Jefe del Departamento de Hematología
CMB 14224 - RNE 4344
HNERM-PAB

Anexo 7: Informe de Turnitin



Anexo 8: Otros

Solicitud de historias clínicas de pacientes del servicio de Hematología pediátrica del HNERM



HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

SOLICITUD DE HISTORIAS CLÍNICAS

PACIENTES HOSPITALIZADOS

INVESTIGACIÓN

ADJUNTAR RESULTADOS

AUDITORIA

FECHA : 07 / 05 / 2021

SERVICIO O CONSULTORIO: 36 - Hematología ANEXO:

RELACIÓN DE HISTORIAS

	C Ó D I G O	APELLIDOS Y NOMBRES
1	1508120008	Chirok Mamani, Akemi Betsabe
2	1003191000	Cuba Torres, Vicente Dahiro
3	1301171006	Dar teano Reategui, Klaudio
4	0809271003	Diaz Campos, Octavio
5	1404101005	Arias Guichimba, Fario Percy
6	1307071004	Ajala Ortega, Adal Leonardo
7	1104111005	Ayague Amaguani, Ignacio
8	0504151007	Cabrejas Limales, Harold Mayol
9	0503060000	Capuena Escudero, Brisa
10	0606011001	Caucano Salazar, Thomas
11	1509250009	Mego Neira, Valentina Andrea
12	1202120000	Mimbola Mandieta, Hammy Belen
13	1708080005	Mori Morán, Mía Alejandra
14	1603010012	Murga de la Cruz, Mayte



FIRMA Y SELLO DEL JEFE DEL SERVICIO



FIRMA Y SELLO DEL SOLICITANTE

F. 09 - 393

Esquemas de tratamiento de Leucemia Linfoblástica en donde se usa L-Asparaginasa

INDUCCIÓN - IA

PACIENTE : CABRERA VILLAVICENCIO LUANA GRUPO Y FACTOR: A+
 SS : 130409-0-006 Edad : 3 AÑOS
 Peso : 19.5 Kg. SC : 0.78 m²

FÁRMACOS	Semana I (01/11/18)	Semana II (08/11/18)	Semana III (15/11/18)	Semana IV (22/11/18)
VINCRIPTINA 1,5 mg/m ²	1.1 mg	1.1 mg	1.1 mg	1.1 mg
PREDNISONA 40 A 60 mg/m ²	50 mg/día del día 07/11/18 al 06/12/18 Sego discontinuado del día 07/11/18 al 13/12/18			
DAUNORRUBICINA 30 mg/m ²	23 mg	23 mg	23 mg	23 mg
L-ASPAR 6000 UI/m ² INTERDIARIO.	4680 UI	4680 UI	4680 UI	4680 UI
	02/11	05/11	07/11	09/11
			12/11	14/11
				16/11
				20/11

BLOQUE I

PACIENTE: DIAZ PEREZ LUIS
 Dx: LLA-B
 S.S: 110322-1-002

GS: B+
SC: 1m²

Peso: 27.5 Kg

	✓ Dia 1 18/11/18	Dia 2 19/11/18	Dia 3 20/11/18	Dia 4 21/11/18	Dia 5 22/11/18	Dia 6 23/11/18	Dia 7 24/11/18
Metotrexato 4g/m ² + Dx5% 1000ml > EV en 24 horas (día 1)	4000 mg						
Leucovorina 15mg/m ² EV c/6h, inicia 12 horas post fin de MTX			20 mg	20mg	20mg		
Mercaptopurina 100mg/m ² del día 1 al 5	100 mg 2TB	100 mg 2TB	100 mg 2TB	100 mg 2TB	100 mg 2TB		
Dexametasona 20mg/m ² del día 1 al 5	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg		
Vincristina 1.5mg/m ² días 1 y 6	1.5 mg					1.5 mg	
ARA-C 1g/m ² dosis c/12 h e.v. en 3 horas día 5					1000 mg		
L-ASPAR 10000UI/m ² IM día 5 luego del 2° ARA-C							10,000 UI
FEC del Día 11 ^o o RAN < 500							

Para las leucemias a células T y de muy alto riesgo se harán las siguientes variaciones:
 1. La dosis de MTX EV será 5gr/m²
 2. Se dará leucovorina por un período no menor a 72 horas, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexato.


 EsSalud H. H. E. R. M.
 RESERVA DE ESTADÍSTICA REBAGLIATI
 Walter J. Delgadillo Arone
 Médico Asistente del Serv. Hematología Clínica
 CMR/29244 RNE. Pediatría: 31106

BLOQUE II

PACIENTE: MEGO NEIRA VALENTINA
S.S.: 150925-0-009

GS: 0+
Peso: 18.5Kg.

Dx: LLA- B
SC: 0.75m²

	Día 1 27/09/18	Día 2 28/09/18	Día 3 29/09/18	Día 4 30/09/18	Día 5 01/10/18	Día 6 02/10/18	Día 7 03/10/18
Metotrexato 5 g/m ² + Dx5% 1000ml > EV en 24 horas (día 1)	3750 mg						
Leucovorina 15 mg/m ² EV c/6h, inicia 12 horas post fin de MTX			10 mg	10 mg	10 mg		
6 Tioguanina 100mg/m ² del día 1 al 5	75 mg 1.12	75 mg 2.120	75 mg 2.120	75 mg 2.120	75 mg 1.12		
Dexametasona 20mg/m ² del día 1 al 5	15 mg						
Vincristina 1.5mg/m ² días 1 y 6	1 mg						1 mg
Daunorrubicina 50mg/m ² dosis inf. 24h E.V. día 5						37 mg	
Ciclofosfamida 150mg/m ² dosis Inf. 1h E.V. día 2 - 5		112 mg	112 mg	112 mg	112 mg		
L-ASPAR 10000UI/m ² IM día 5							7500 UI
FEC del Día 11º o RAN < 500							

Para las leucemias a células T y de muy alto riesgo se harán las siguientes variaciones:

1. La dosis de MTX EV será 5gr/m²
2. Se dará leucovorina por un período no menor a 72 horas, considerar dosis y número según el nivel sérico de metotrexato.

BLOQUE III

PACIENTE : CALDERON BARRETO ZAITH
SS : 160123-1-001
Peso : 16.2 Kg

GRUPO Y FACTOR: O+
Edad : 2 años
SC: 0.67 m²

	Día 1 10/10/18	Día 2 11/10/18	Día 3 12/10/18	Día 4 13/10/18	Día 5 14/10/18	Día 6 15/10/18
Dexametasona 30mg/d	13mg	13mg	13mg	13mg	13mg	
ARA - C 1.34g + Dx5% 300ml > EV en 3hs cada 12 hs	1340mg 1/26	1340mg 1/26				
L-ASPAR 10 000 UI IM profundo previa P.S.						6,700 UI No se hizo por RAN. Hosp. Onkolog
VP 67mg + ClNa 0.9% 350 ml >EV en 1hr c/12hs (5 dosis total)			67mg	67mg	67mg	
FEC 300ug SC desde el día 11 o RAN < 500						

BLOQUE III
Dexametasona 20mg/m²/d EV
ARA - C 2gr/m²/c/12h EV en 3h
L-ASPAR 10 000 UI/m²/d IM
VP16 100mg/m²/c/12h EV en 1h
G-CSF 5ug/Kg/d SC

días 1 al 5
días 1 y 2 (4 dosis)
día 5 (previa prueba de sensibilidad)
Días 3 al 5 (5 dosis total)
desde el día 11 o RAN < 500

Pruebas de sensibilidad para L-Asparaginasa



Interconsultas con inmunología para determinar la prueba de sensibilidad frente a L-Asparaginasa

17/01/2019 3pm Por la hora se dispone L-Aspar hay, posibilidad de colocarse Fleboto previo hacer prick test

17.01.19 < INMUNOLOGÍA y alergias >

14.50hr Se acude respondiendo autoconsulta. Paciente ♀ 3 años con diagnóstico US-B, el 16.01.19 realizó prueba de ID dando positivo, por lo que solicitó prueba cutánea por Alergia. Se procedió a realizar Prick test a L-Asparaginasa previo consentimiento informado.
 CA → NEGATIVO L-Asparaginasa → NEGATIVO CP → 3mm

Conclusión: prueba cutánea negativa

Dr. Juan Carlos Alave Becerra
 MEDICO ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA
 C.M.P. 48850 R.M.E. 025988

R. F. 09 - 006 (Mod./ 94)

EVOLUCIÓN

FECHA	HORA	EVOLUCIÓN
17.01.19	8:25	③ Día 1 post Prick test
		afelud, antihistamínico.
		Prick test cutáneo reabundante uso de Antihist.

17/01/2019 3pm Por la hora se dispone L-Aspar hay, posibilidad de colocarse Fleboto previo hacer prick test

17.01.19 < INMUNOLOGÍA y alergias >

14.50hr Se acude respondiendo autoconsulta. Paciente ♀ 3 años con diagnóstico US-B, el 16.01.19 realizó prueba de ID dando positivo, por lo que solicitó prueba cutánea por Alergia. Se procedió a realizar Prick test a L-Asparaginasa previo consentimiento informado.
 CA → NEGATIVO L-Asparaginasa → NEGATIVO CP → 3mm

Conclusión: prueba cutánea negativa

R. F. 09 - 006 (Mod./ 94)

Autogoverados 151021 - 0 - 007
 Edad: 3 años Sexo: Masculino
 P. No: M. K.

Hojas de reporte de notificación de RAM a L-Asparaginasa del servicio de Hematología pediátrica

CALDERON BARRETO, ZAI DH
 EDAD: 2 años
 SEXO: masculino
 RAM: urticaria
 FECHA: 03/09/18

CALDERON BARRETO, ZAI DH
 EDAD: 2 años
 SEXO: masculino
 RAM: hipotensión, vomito
 FECHA: 12/18 (pegilada)

ANEXO N° 06
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM
 SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ECUADOR
 REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE
 NOMBRE: Calderon Barreto Zaidh
 EDAD: 2 años SEXO: M PESO: 13.3 kg N° REG. SOCIAL: 1691231001
 CENTRO ASISTENCIAL: Hospital Vicente Solís Diago SERVICIO: 32, INCIPIENTE CONSULTORIO
 RED ASISTENCIAL: Hospital Vicente Solís Diago
 PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA: FARMACÉUTICO
 NOMBRE: Christiana Rodríguez Ochoa N° COLEGIO PROF: 35813
 SERVICIO: Farmacia Hospitalaria email: christianarodriguez@hospvicen.com.ec
 TELEFONO: 01(524)3130 ANEXO: 3027

MEDICAMENTOS(S) SOSPECHADOS

NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	DOSES	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	FECHA RESOLUCIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA
Asparaginasa pegilada	Boehringer	1691231001	300	2U	IV	16-30	18-30		U.A.

REACCIONES ADVERSAS(S) SOSPECHADAS

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCIÓN DE RAM
Urticaria	3/9/18	4/9/18	RECUPERADO POR RESOLUCIÓN RECUPERADO INCOMPLETO PERMANENTE ALIADO SE RESOLVIÓ REQUERIDO HOSPITALIZACIÓN PRECISO HOSPITALIZACIÓN FUERTE HOSPITAL FISIOLÓGICO OTRO

OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (Incluso en los últimos 3 meses)

GENÉRICO (O) MARCA	NOMBRE	DOSES	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:
 ANTECEDENTES: INSUF. HEPÁTICA EMBARAZO ALERGIA A
 INSUF. RENAL ALCOHOL TABACO OTRO
 HABITOS NOCIVOS: ALCOHOL TABACO OTRO
 EXÁMENES AUXILIARES (resultados):

ANEXO N° 06
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM
 SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ECUADOR
 REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE
 NOMBRE: Calderon Barreto Zaidh
 EDAD: 2 años SEXO: M PESO: 13.3 kg N° REG. SOCIAL: 1691231001
 CENTRO ASISTENCIAL: Hospital Vicente Solís Diago SERVICIO: 32, INCIPIENTE CONSULTORIO
 RED ASISTENCIAL: Hospital Vicente Solís Diago
 PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA: FARMACÉUTICO
 NOMBRE: Christiana Rodríguez Ochoa N° COLEGIO PROF: 35813
 SERVICIO: Farmacia Hospitalaria email: christianarodriguez@hospvicen.com.ec
 TELEFONO: 01(524)3130 ANEXO: 3027

MEDICAMENTOS(S) SOSPECHADOS

NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	DOSES	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	FECHA RESOLUCIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA
Asparaginasa pegilada	Boehringer	1691231001	300	2U	IV	16-30	18-30		U.A.

REACCIONES ADVERSAS(S) SOSPECHADAS

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCIÓN DE RAM
Hipotensión / vómito	16-30	17-30	RECUPERADO POR RESOLUCIÓN RECUPERADO INCOMPLETO PERMANENTE ALIADO SE RESOLVIÓ REQUERIDO HOSPITALIZACIÓN PRECISO HOSPITALIZACIÓN FUERTE HOSPITAL FISIOLÓGICO OTRO

OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (Incluso en los últimos 3 meses)

GENÉRICO (O) MARCA	NOMBRE	DOSES	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:
 ANTECEDENTES: INSUF. HEPÁTICA EMBARAZO ALERGIA A
 INSUF. RENAL ALCOHOL TABACO OTRO
 HABITOS NOCIVOS: ALCOHOL TABACO OTRO
 EXÁMENES AUXILIARES (resultados):

CANTA SALINAS, ILLARI
 EDAD: 7 años
 SEXO: femenino
 RAM: pápula eritematosa en antebrazo y rash dérmico
 FECHA: 31/05/18

ANEXO N° 06
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM
 SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ECUADOR
 REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE
 NOMBRE: Canta Salinas Illari
 EDAD: 7 años SEXO: F PESO: 24.9 kg N° REG. SOCIAL: 111 350 417
 CENTRO ASISTENCIAL: Hospital Vicente Solís Diago SERVICIO: 32, INCIPIENTE CONSULTORIO
 RED ASISTENCIAL: Hospital Vicente Solís Diago
 PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA: FARMACÉUTICO
 NOMBRE: Christiana Rodríguez Ochoa N° COLEGIO PROF: 35813
 SERVICIO: Farmacia Hospitalaria email: christianarodriguez@hospvicen.com.ec
 TELEFONO: 01(524)3130 ANEXO: 3027

MEDICAMENTOS(S) SOSPECHADOS

NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	DOSES	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	FECHA RESOLUCIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA
Asparaginasa pegilada	Boehringer	1691231001	300	2U	IV	16-30	18-30		U.A.

REACCIONES ADVERSAS(S) SOSPECHADAS

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCIÓN DE RAM
Pápula eritematosa en antebrazo y rash dérmico	31/5	31/5	RECUPERADO POR RESOLUCIÓN RECUPERADO INCOMPLETO PERMANENTE ALIADO SE RESOLVIÓ REQUERIDO HOSPITALIZACIÓN PRECISO HOSPITALIZACIÓN FUERTE HOSPITAL FISIOLÓGICO OTRO

OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (Incluso en los últimos 3 meses)

GENÉRICO (O) MARCA	NOMBRE	DOSES	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:
 ANTECEDENTES: INSUF. HEPÁTICA EMBARAZO ALERGIA A
 INSUF. RENAL ALCOHOL TABACO OTRO
 HABITOS NOCIVOS: ALCOHOL TABACO OTRO
 EXÁMENES AUXILIARES (resultados):

ICOMENA ARCE, DIOGO
 EDAD: 3 años
 SEXO: masculino
 RAM: pancreatitis aguda e hiperamilasemia
 FECHA: 22/11/18

PANTOJA ARCOS, KILLARY
 EDAD: 3 años
 SEXO: femenino
 RAM: shock anafiláctico
 FECHA: 18/01/19

ANEXO N° 06
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM
 SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE ES SALUD
 Oficina del Comité Central de Farmacovigilancia de ES Salud
 E-mail del Comité Central de Farmacovigilancia de ES Salud

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
 CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE
 NOMBRE: Arce Diogo
 EDAD: 3 años SEXO: M PESO: 11kg N° REG SOCIAL: N/A
 CENTRO ASISTENCIAL: N/A N° CONSULTA: 305
 RED ASISTENCIAL: N/A FECHA: 18/01/19

PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA
 MEDICO [X] ODONTOLÓGICO [] FARMACÉUTICO [] ENFERMERA [] OTRO []
 NOMBRE: Natalia Patricia Buitrago
 SERVICIO: Hospitalización - Mat. Maternidad y Neonatología
 TELEFONO: 997 249974 ANEXO: 3057

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)

NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	DOSE	VIA VALOR ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	FECHA FIN	INDICACION TERAPÉUTICA
L. Mefen	AC	14/11/2018	450mg	ST	14/11/2018	NO	NO	LA - B

REACCIONES ADVERSAS (S) SOSPECHADAS

REACCION ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL
Pancreatitis Aguda	22/11/18	
Hiperamilasemia		

EVOLUCION DE RAM
 REQUISITO POR REPOSICION
 REQUISITO DE FOLLETO RECALIFICADO PERMANENTE
 AUN NO SE REQUIERE
 REQUISITO HOSPITALIZACION
 REQUISITO HOSPITALIZACION
 MUERTE POR RAM
 DESCONOCIDO
 OTRO

TRATAMIENTO DE LA RAM
 Suportivo de L. Mefen

OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (incluido en los últimos 3 meses)

NOMBRE	LABORATORIO	DOSE	INTER-VALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACION TERAPÉUTICA

ANEXO N° 06 - A

PREVENCIONES ADICIONALES RELEVANTES:

ANTECEDENTES:
 SÚF. RENAL [] INSUF. HEPÁTICA [] EMBARAZO [] ALERGIAS A []
 BITOS NOCIVOS [] ALCOHOL [] TABACO [] OTRO []
 FARMACOS AUXILIARES (resultados):

ANEXO N° 06
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM
 SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE ES SALUD
 Oficina del Comité Central de Farmacovigilancia de ES Salud
 E-mail del Comité Central de Farmacovigilancia de ES Salud

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
 CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE
 NOMBRE: Killary Pantoja Arcos
 EDAD: 3 años SEXO: F PESO: 14 kg N° REG SOCIAL: 1510310-007
 CENTRO ASISTENCIAL: HESTRA (REGOLIST) N° CONSULTA: 312
 RED ASISTENCIAL: NEBAGAMU FECHA: 18/01/19

PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA
 MEDICO [X] ODONTOLÓGICO [] FARMACÉUTICO [] ENFERMERA [] OTRO []
 NOMBRE: Paula Ríos Villena
 SERVICIO: Hematología Pediátrica
 TELEFONO: 997 197711 ANEXO: 40043

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)

NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	DOSE	VIA VALOR ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	FECHA FIN	INDICACION TERAPÉUTICA
Clorfeniramina	AC	18/01/19	15mg	EV	18/01/19	18/01/19		

REACCIONES ADVERSAS (S) SOSPECHADAS

REACCION ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL
Shock anafiláctico	18/01/19	18/01/19

EVOLUCION DE RAM
 REQUISITO POR REPOSICION
 REQUISITO DE FOLLETO RECALIFICADO PERMANENTE
 AUN NO SE REQUIERE
 REQUISITO HOSPITALIZACION
 REQUISITO HOSPITALIZACION
 MUERTE POR RAM
 DESCONOCIDO
 OTRO

TRATAMIENTO DE RAM
 Clorfeniramina + metilprednisolona + Diphenhydramina

OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (incluido en los últimos 3 meses)

NOMBRE	LABORATORIO	DOSE	INTER-VALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACION TERAPÉUTICA

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:

ANTECEDENTES:
 SÚF. RENAL [] INSUF. HEPÁTICA [] EMBARAZO [] ALERGIAS A []
 BITOS NOCIVOS [] ALCOHOL [] TABACO [] OTRO []
 FARMACOS AUXILIARES (resultados):

ANEXO N° 06
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM
 SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE ES SALUD
 Oficina del Comité Central de Farmacovigilancia de ES Salud
 E-mail del Comité Central de Farmacovigilancia de ES Salud

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
 CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE
 NOMBRE: Acuña Jose
 EDAD: 3 años SEXO: M PESO: 14 kg N° REG SOCIAL: N/A
 CENTRO ASISTENCIAL: N/A N° CONSULTA: N/A
 RED ASISTENCIAL: N/A FECHA: 10/07/18

PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA
 MEDICO [X] ODONTOLÓGICO [] FARMACÉUTICO [] ENFERMERA [] OTRO []
 NOMBRE: Natalia Patricia Buitrago
 SERVICIO: Hospitalización - Mat. Maternidad y Neonatología
 TELEFONO: 997 249974 ANEXO: 3057

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)

NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	DOSE	VIA VALOR ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	FECHA FIN	INDICACION TERAPÉUTICA
L. Mefen	AC	14/11/2018	450mg	ST	14/11/2018	NO	NO	LA - B

REACCIONES ADVERSAS (S) SOSPECHADAS

REACCION ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL
Disnea - Desaturación	10/07/18	10/07/18

EVOLUCION DE RAM
 REQUISITO POR REPOSICION
 REQUISITO DE FOLLETO RECALIFICADO PERMANENTE
 AUN NO SE REQUIERE
 REQUISITO HOSPITALIZACION
 REQUISITO HOSPITALIZACION
 MUERTE POR RAM
 DESCONOCIDO
 OTRO

TRATAMIENTO DE LA RAM
 Soportivo de L. Mefen

OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (incluido en los últimos 3 meses)

NOMBRE	LABORATORIO	DOSE	INTER-VALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACION TERAPÉUTICA
Clorfeniramina	AC	15mg	EV	14/07/18			Alivio de Fiebre
Paracetamol	AC	150mg	EV	07/07/18			Alivio de Fiebre
Acetaminofeno	AC	150mg	EV	10/07/18			Alivio de Fiebre

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:

ANTECEDENTES:
 SÚF. RENAL [] INSUF. HEPÁTICA [] EMBARAZO [] ALERGIAS A []
 BITOS NOCIVOS [] ALCOHOL [] TABACO [] OTRO []
 FARMACOS AUXILIARES (resultados):

YANARICO ACUÑA, JOSE
 EDAD: 3 años
 SEXO: masculino
 RAM: disnea, desaturación
 FECHA: 10/07/18

Reacciones adversas a L-Asparaginasa en el servicio de Hematología pediátrica

Rash generalizado



31/01/19
11:00 Puntaje puntaje examen de que (puntaje) que le impide más tiempo para leer
Hay habitación

23/03/2019
14:30 pm

Immunología y cirugía

- 5^a Hazos 4 de L-Asp
- Se realizó prick test a asparaginasa el 20-1-19 resultando negativo.
- Se administró asparaginasa 6300 ui por vía IM a horas 10:30 am. (20-1-19)
- Se observa erupción cutánea pruriginosa generalizada a horas 20:30 pm approx. (20-1-19)

Conclusiones

- Luego de conversar con familiares y revisar historial de este niño vía se objetiva que paciente no recibió alimentos potencialmente nuevos listados liberados ni medicamentos con mayor carga inmunogénica que asparaginasa.
- El prick test evalúa reacción de hipersensibilidad de tipo I (inmediata), en este caso la reacción provocada por el paciente sucedió 10 horas luego de administrado asparaginasa por lo que no corresponde a una reacción alérgica detectable por prick test. Posibilidad de reacción de hipersensibilidad tardía.
- dx: % ESOI tardía a asparaginasa. Sugiero considerar que paciente ha formado anticuerpos y memoria contra asparaginasa. Una administración posterior puede desencadenar una nueva reacción adversa incluso más severa.

EDUARDO HEBAGLIATI M

ORDENES DEL MÉDICO

TRATAMIENTO	DESCONTINUADO
	FECHA HORA

RA

ST

Se acude al llamado de enfermería. Familia reporta lesión a nivel de ojo (D). Paciente refiere que "le pica". Al examen: lesión tipo habón de groy 3x4 cm entre surco nasogeniano y ojo (D) de bordes enternados pruriginosos.

Plan: Clorfeniramina 2.5mg / 40 Stat
Hidrocortisona 10mg /
Clorfeniramina 2.5mg a 98h
Se realiza Lupa RAM -> se deja en H. Clínica
Mantener Paracetamol
Ceftriaxona Sml V.O. 912h.

2019 Sin D

7 Poderes de la familia no presentes
De preferencia por T/C/O
y 212 no se pica TgP. IV mACP mRA
y 212 no se pica Números de...

Habón pruriginoso

Shock anafiláctico

Fecha: 16.01.19 Hora: 11:15
 Después de estar en casa a las 11:00
 paciente presentó síntomas de shock anafiláctico, inicio de
 síntomas de choque, pérdida de conciencia, inicio de
 entorpecimiento, curso en 10 minutos
 1900', se colocó Clonidina + Domperidona
 1mg y 10mg respectivamente, se colocó hidrocortisona
 100mg y se colocó en sala de emergencias
 se colocó nebulización de salina y se colocó oxígeno
 Se colocó curato de nebulización 100mg, CV 0/04
 y Clonidina 5mg CV 0/04

< Dna. J. por Bloque I >
 (P) Paciente no verbal, intubado, faltar



- V. del: 9/11/11, 11.00", pulso 110, no
 tener, no febril
 - T. P. 70% por hora RCP, no más
 - CV: P. B. B. 1, no dpto, P. (1) y S. (1)
 - Ab. del: B. (1), P. (1), no datos
 - SN: Se colocó en sala de emergencias, no se
 colocó, no febril, EG: 15/15
 (A) fecali 9 3e, a. Dx:
 - L. A. B. H. B. x B. H. O. 14 (H. 3)

NOTA: Las observaciones llevarán la firma del médico que registra los datos. R. P. 09 - 2006

EVOLUCIÓN
 Fecha: 16.01.19 Hora: 11:15
 Paciente presentó síntomas de shock anafiláctico, inicio de
 entorpecimiento, curso en 10 minutos
 (P) Paciente no verbal, intubado, faltar
 Obtenen post QT

Pancreatitis aguda

Fecha: 20/19 Hora: 11:15
 < Dna. J. por Bloque I >
 (P) Paciente no verbal, intubado, faltar
 no SP
 (A) Paciente presentó síntomas de shock anafiláctico, inicio de
 entorpecimiento, curso en 10 minutos
 (P) Paciente no verbal, intubado, faltar
 Obtenen post QT

(A) Paciente presentó síntomas de shock anafiláctico, inicio de
 entorpecimiento, curso en 10 minutos
 (P) Paciente no verbal, intubado, faltar
 Obtenen post QT