

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADO QUÍMICO FARMACÉUTICO**



Uso de Antineoplásicos en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en niños de 2-15 años del Área de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “la Mascota” Managua enero-marzo 2012.

AUTORES: Bra. Clara Elena Bermúdez A.

Bra. María Elena Chévez P.

TUTORA: Lic. Yanett Mora Vargas

Managua, Octubre del 2013

DEDICATORIA

A **DIOS** primeramente por haberme concedido el don de la vida y permitirme culminar cada pasó de mi vida.

A **mis Padres** con todo mi cariño y amor, gracias por su apoyo, ya que este triunfo es su triunfo, por creer en mi educación y permitir que concluya una etapa más de mi formación académica.

A **mis Abuelas** por sus concejos, porque siempre estuvieron pendiente de mi vida, por su apoyo en momentos de presiones académicas

A **mis amigas** Teresa, Flavia, Ineke, por haber compartido tanto tiempo de su vida conmigo, por estar siempre en los momentos malos, muy malos y también muy buenos, por sus bromas y risas que cada día hacían ligera nuestra vida estudiantil ¡Lo Logramos!.

A **mis maestros** por compartir su conocimiento, por su paciencia y comprensión, por todo el apoyo dado y motivación, Gracias en especial a la Lic. Yanett Mora Vargas, por todo su apoyo en la elaboración de esta investigación.

Bra. Clara E. Bermúdez Alvarado

DEDICATORIA

A Dios porque me ha dado la oportunidad de vivir la experiencia del saber y por ayudarme siempre a alcanzar mis metas.

Este trabajo se los dedico con mucho cariño, como un símbolo de gratitud por el amor incondicional que me han manifestado, por confiar en mí siempre mis padres Lorenzo Chévez y María Elena Parajón gracias por su apoyo paciencia y comprensión.

A mis hermanas que han sido un motor y ejemplo a seguir para lograr mis propósitos gracias por su ayuda.

A Omar Beer gracias por tu paciencia, amor, comprensión y por apoyarme en los momentos más difíciles.

A todos mis amigos y conocidos por compartir este logro.

Bra. María Elena Chévez Parajón

AGRADECIMIENTO

A DIOS nuestro señor, quien guía nuestro camino, por habernos dado la sabiduría necesaria para emprender y llevar a feliz término el presente trabajo.

A nuestra alma mater la UNAN-MANAGUA por darnos la oportunidad de alcanzar esta meta, gracias a los profesores e investigadores quienes durante estos años se esmeraron por dar lo mejor para nuestra formación profesional, por los conocimientos teóricos y experiencias vividas.

A nuestra tutora la Lic. Yaneth Mora por dirigir este trabajo de seminario, agradecemos su alto empeño, aportaciones teóricas experiencias y consejos, sin su dedicación y disponibilidad no habiéramos podido lograr esta meta.

Agradecemos a todo el personal del área de hemato-oncología del hospital la mascota por abrirnos las puertas para la realización de este estudio y al personal de enfermería por compartir sus conocimientos y experiencia.

Las Autoras

OPINIÓN DEL TUTOR

Dirección del Departamento de Química y Tribunal Examinador. UNAN-Managua, Nicaragua. Presento ante ustedes el trabajo de Seminario de Graduación, en Estudios de Utilización de Medicamentos.

Basado en el tema: Uso de antineoplásico en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños de 2-15 años del área de Hemato-Oncología del hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, Managua Enero -Marzo 2012

Para optar al título de Licenciatura en Química Farmacéutica de la Bra. Clara Elena Bermúdez Alvarado y Bra. María Elena Chévez Parajón.

El presente trabajo, pretende ser una herramienta importante de apoyo para la realización de otros estudios, tales como uso racional de medicamento y de igual manera un material de consulta para estudiantes de la carrera de Farmacia.

En el desarrollo del mismo las autoras realizaron un buen esfuerzo y dedicación en el cumplimiento de cada etapa del desarrollo del presente trabajo, por lo que considero que la habilita para optar al título propuesto.

Atentamente.

Lic. Yanett Mora Vargas

Tutora

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda infantil es una neoplasia caracterizada por una proliferación no controladas de las células linfoides de la sangre y medula ósea constituye la neoplasia maligna más común en niños, es curable a través de quimioterapia con antineoplásicos, radioterapia, terapia dirigida, y trasplante de células madres, al no encontrar en nuestro país antecedentes sobre estudios que analicen la calidad de prescripción de antineoplásicos; se llevó a cabo esta investigación donde se realizó una recopilación de datos plasmados en los expedientes de los pacientes que presentan leucemia linfoblástica aguda; el estudio tuvo como objetivo determinar la calidad de la prescripción de antineoplásicos utilizados en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota en el periodo de enero – marzo 2012 tomando en cuenta las normas de Hemato-Oncología y el protocolo centroamericano AHOPCA.

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos sobre prescripción-indicación, es cualitativo, descriptivo y de corte transversal, la población y muestra seleccionadas está representada por 21 pacientes a quienes se le administraron antineoplásicos para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda. En el estudio se encuentran los siguientes resultados: el grupo de mayor ingreso fue entre las edades de 0-5 años, según la evolución de la enfermedad el tipo de riesgo más frecuente es el estándar y el sexo más afectado es el sexo femenino, el antineoplásico más prescrito es el metotrexato y entre las principales reacciones adversas se encuentran la mielosupresión, náuseas, vómitos.

De acuerdo a los datos recopilados en el estudio se puede observar que 19 pacientes ingresados recibieron el tratamiento según el protocolo (AHOPCA) y se observó un incumplimiento de solo 2 pacientes debido a que en el tratamiento de pre-fase disminuyeron las dosis de prednisona, concluyendo que el uso de antineoplásicos es correcto y se cumple de acuerdo con las normas del Hospital “La Mascota” y el protocolo centroamericano AHOPCA.

Palabras clave: Antineoplásicos, Leucemia Linfoblástica Aguda, Tratamiento, Riesgos.

TABLA DE CONTENIDO

APARTADO I: GENERALIDADES	PÀG
1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes.....	2
1.3 Justificación.....	3
1.4 Planteamiento Del Problema.....	4
1.5 Objetivos.....	5
1.6 Hipótesis.....	6
APARTADO II: MARCO DE REFERENCIA	
2.1 Estudios de Utilización de medicamentos.....	7
2.2 Definición de Leucemias.....	8
2.2.1 Clasificación de Leucemias Linfoides.....	8
2.3 Norma de Hemato-Oncología pediátrica.....	8
2.4 Protocolo centroamericano AHOPCA-LLA 2008.....	9
2.5 Leucemia Linfoblástica Aguda.....	10
2.5.1 Epidemiología y Etiología.....	10
2.5.2 Principales síntomas de Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil.....	11
2.5.3 Estadios y Factores de Riesgo.....	12
2.5.4 Estudios Complementarios.....	14
2.5.5 Factores pronósticos.....	16
2.6 Antineoplásicos.....	17
2.6.1 Clasificación.....	17
2.6.2 Antineoplásicos utilizados en la Leucemia Linfoblástica Aguda.....	17
2.6.3 Coadyudantes del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda.....	29

APARTADO III: DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio	32
3.2 Descripción del Ámbito de Estudio	32
3.3 Universo y Muestra.	32
3.3.1 Criterios de Inclusión	33
3.3.2 Criterios de Exclusión.....	33
3.4 Variables	33
3.4.1 Enumeración de Variable	33
3.4.2 Operacionalización de variable.....	34
3.5 Material y Método	35
3.5.1 Materiales para la recolectar información	35
3.5.2 Materiales para procesar la información	35
3.5.3 Métodos	35

APARTADO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

4.1 Resultados.....	36
4.2 Análisis de los resultados.....	37

APARTADO V

5.1 Conclusión	42
5.2 Recomendación.....	44

Bibliografía	45
--------------------	----

Anexos

Glosario

APARTADO I

Generalidades

1.1 INTRODUCCION

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) estudian la comercialización, distribución y prescripción de un medicamento en una sociedad; aportan mucha información y respuestas útiles para mejorar el manejo de los medicamentos en el hospital, su objetivo es lograr un uso adecuado y racional de los fármacos para así reducir costos y mejorar la calidad de tratamiento en los problemas de salud.

Los antineoplásicos son medicamentos que se utilizan en la quimioterapia para tratar diferentes tipos de cáncer. El diagnóstico temprano de Leucemia Linfoblástica Aguda es sumamente importante para salvar la vida del paciente, este se realiza por las diferentes pruebas diagnósticas (recuento sanguíneo, inmunofenotipo, aspirado de medula)

Según la información obtenida mediante la norma de hemato-oncología pediátrica del Hospital La Mascota se dice que la Leucemia Linfoblástica Aguda es la primera causa de muerte de cáncer en niños menores de 15 años habiendo un porcentaje de curación más elevada en países desarrollados que en países en vías de desarrollo, esta gran diferencia se debe a la gran disponibilidad de medicamentos de los países desarrollados, evaluamos la toxicidad aguda resultando ser un problema en los esquemas intensivo que se usan en el mundo.

En el presente trabajo se estudió los antineoplásicos utilizados en pacientes del área de hemato-oncología pediátrica del Hospital La Mascota en edades de 2 a 15 años; tiene como objetivo determinar la calidad de prescripción de antineoplásicos en la leucemia linfoblástica aguda tomando en cuenta la evolución de la enfermedad para los tipos de riesgos, verificando si se utilizan las dosis correctas, los intervalos correctos, así como conocer las interacciones medicamentos. Se pretende que los datos procesados sirvan para verificar el manejo y cumplimiento del protocolo de tratamiento y las normas establecidas por el ministerio de salud.

1.2 ANTECEDENTES

No se encontró datos de estudios similares en Nicaragua debido a ciertas limitantes que se presentaron a lo largo de la investigación.

1.3 JUSTIFICACION

En el hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota se ha diagnosticado un total de 645 niños con leucemia linfoblástica aguda, correspondiente al 81% de todas las leucemias. La incidencia máxima ocurre entre los 3 a 4 años de edad y un alza menos notoria entre 9-13 años. La incidencia por edad es aparición variable de un país a otro. Para tratar esta enfermedad se utilizan los antineoplásicos que son fármacos que se utilizan para el tratamiento del cáncer.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar el uso de antineoplásicos utilizados en la leucemia linfoblástica aguda en niños de 2-15 años ingresados al área de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota enero-marzo 2012, al mismo tiempo se detectó los diferentes problemas relacionados con el uso de antineoplásicos; si las dosis e intervalos aplicados son los correctos.

Según la Norma de Hemato-Oncología del Hospital La Mascota, los antineoplásicos aparecen como uno de los grupos terapéuticos más frecuentemente asociados a los errores de medicación, en cualquiera de las fases pueden tener consecuencias graves para los pacientes debido a su toxicidad y en ocasiones, estrecho margen terapéutico.

La información que brinda este estudio de la calidad de prescripción, permitirá al personal interesado contar con información actualizada sobre la realidad de la práctica de prescripción adecuada en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota es el hospital de referencia en Nicaragua que atiende a niños con diferentes tipos de leucemias incluida la leucemia linfoblástica aguda, en Nicaragua se utilizan diferentes antineoplásicos para su tratamiento, el uso de estos fármacos en niños requiere de mayores cuidados y vigilancia por parte del personal de enfermería, con el uso de estos antineoplásicos se aumenta la probabilidad de vida de los niños afectados por este tipo de cáncer, la aplicación de los mismos esta normados por protocolos, donde se describe detalladamente el uso de cada fármaco las pautas terapéuticas y dosis según la evolución de la enfermedad o el tipo de riesgo que presente el paciente, el cumplimiento de la Norma de Hemato-Oncología del hospital tanto como del Protocolo Centroamericano (AHOPCA) es necesario para evaluar el uso adecuado de los antineoplásicos utilizados en la leucemia linfoblástica aguda, promover el uso racional de los medicamentos para que los pacientes reciban el tratamiento correcto, en las dosis requeridas con el tiempo adecuado y a un costo accesible; así a su vez poder identificar los distintos problemas relacionados con los medicamentos. El cual nos lleva a hacernos la siguiente pregunta para plantear el problema.

¿El uso de antineoplásicos en la leucemia linfoblástica aguda se realiza correctamente de acuerdo a la norma interna de Hemato-Oncología del Hospital La Mascota y el Protocolo Centroamericano (AHOPCA)?

1.5 OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el uso de antineoplásicos en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda; mediante las Normas de Hemato-Oncología y protocolo centroamericano AHOPCA 2008, en el Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, Managua Enero- Marzo 2012.

Objetivo Específicos

1. Clasificar a los pacientes según el riesgo, edad de 2 a 15 años y sexo en niños que son atendidos en el área de Hemato-Oncología.
2. Especificar cuáles son los antineoplásicos que se utilizan, dosis e intervalo de dosis de acuerdo a la Norma de Hemato-oncología pediátrica y el protocolo centroamericano AHOPCA.
3. Enumerar los antineoplásicos más utilizados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.
4. Conocer las Reacciones Adversas Medicamentosas que presentan los pacientes durante el tratamiento con antineoplásicos.

1.6 PREGUNTA DIRECTRIZES

¿Cuáles son los antineoplásicos utilizados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda?

¿El tratamiento con antineoplásicos se establece de acuerdo a las normas de Hemato-Oncología y el protocolo centroamericano (AHOPCA)?

APARTADO II

Marco de Referencia

2.1 Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM)

Los Estudios de Utilización de Medicamentos según la Organización Mundial de la Salud OMS estudian la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad y las consecuencias médicas sociales y económicas resultantes.

La investigación del uso de los medicamentos y fármaco epidemiología se encuentran interrelacionados y proporcionan una visión de algunos aspectos de utilización y la prescripción de los medicamentos, como:

- Patrón de uso: perfiles y tendencias en la utilización y los costes del tratamiento a lo largo del tiempo.
- Calidad de uso: en comparación con guías de prescripción, protocolos de tratamiento formularios terapéuticos o consenso, en relación a las recomendaciones presupuestarias en relación a la modificación de las dosis por variaciones interindividuales, interacciones o contraindicaciones relativas.
- Determinantes de uso: parámetros socio demográficos, características del prescriptor (área de especialización) o características del fármaco (propiedades terapéuticas)
- Resultado de uso: beneficios, reacciones adversas y consecuencias económicas.

En el ámbito hospitalario a menudo, se plantean situaciones diversas, como la selección de los medicamentos para la programación del centro, la compra el abastecimiento, la prescripción y la administración de los fármacos, y/o el seguimiento de los tratamientos y sus consecuencias clínicas. Por tanto el planteamiento de un Estudio de Utilización de Medicamento puede ser útil para dar respuestas a las preguntas que surjan en cada una de estas áreas.

Aportan mucha información y múltiples respuestas para la mejora de la gestión de los medicamentos de un hospital, para lograr un uso más racional o para mejorar la manera de cómo se tratan los problemas de salud.

Clasificación de los EUM: los estudios de utilización de medicamentos se pueden diseñar, organizar y realizar los miembros del sistema de salud, como un control de calidad interna o bien en ocasiones como un control de calidad externo.

- Estudios de consumo: describen que medicamentos se utilizan y en qué cantidades.
- Estudios prescripción-indicación: describen las indicaciones en la que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármaco.
- Estudios indicación-prescripción: describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- Estudio sobre las consecuencias prácticas: describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos duración del tratamiento, cumplimiento, etc). (Estudio de Utilización de Medicamento. Manual Práctico, 2007)

2.2 Leucemias

Las leucemias se pueden definir como un grupo de enfermedades malignas en los trastornos genéticos de una determinada célula hematopoyética estas células muestran una ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales debido a su mayor velocidad de proliferación y a la menor incidencia de apoptosis espontánea o por ambos mecanismos. (Kliegman, R. M. Nelson Tratado de Pediatría 17^a Edición, cap. 487)

2.2.1 Clasificación de Leucemias Linfoides

Las leucemias son tumores malignos más frecuentes en la infancia y representan un 41% de todas las neoplasias malignas en niños menores de 15 años, en el año 2012 se diagnosticó una leucemia a 2,5000 niños menores de 15 años en EEUU.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) supone el 77% de los casos de Leucemia infantil. La Mieloide Aguda (LMA) un 11% la Mieloide Crónica (LMC) 2-3 % la Mieloide Crónica Juvenil (LMCJ) en 1-2 % el resto de los casos son un conjunto de leucemias agudas o crónicas que se adjuntan a la definición.

La clasificación de la LLA depende de la caracterización de las células malignas en la medula ósea en un intento de determinar su morfología, su fenotipo las características de sus marcadores de membrana y sus rasgos moleculares y citogénicos por lo general la morfología basta para diagnosticar la enfermedad. Pero las demás pruebas resultan esenciales para clasificarles lo que condiciona el pronóstico y la elección del tratamiento más adecuado. (Goodman, Luis S., Gilman, Alfred. (2007). Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Undécima edición México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.)

2.3 Norma de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital “Manuel de Jesús Rivera la Mascota”

La norma de hemato-oncología pediátrica del hospital “La Mascota” fue creada por el doctor Luis Fulgencio Báez jefe del área de hemato-oncología de dicho hospital; para lograr una mejor atención a los niños con cáncer en edades pediátricas siendo la leucemia linfoblástica aguda la neoplasia más frecuente en niños de 2 a 15 años.

En este documento se encuentran las normas estructuradas que sirven para identificar los diferentes tipos de enfermedades hematológicas entre ellas la leucemia linfoblástica aguda; especifica la definición de la enfermedad, el cuadro clínico que se evalúa; así como los estudios que se deben de realizar para hacer el correcto diagnóstico.

Se describen los factores pronósticos el cual permite predecir en una manera más o menos significativa la evolución clínica de determinado número de pacientes; se plantea los motivos de referencia e ingreso del paciente que se deben tomar en cuenta al momento de presentar la sospecha de leucemia linfoblástica aguda, también se describe de manera general el tratamiento que se debe de aplicar al paciente una vez establecido el diagnóstico que puede ser de riesgo estándar, riesgo intermedio y riesgo alto utilizando como criterios la edad, números de glóbulos blancos, masa extra medular, respuesta a la prednisona, medula ósea al día 15.

Esta norma refiere que una vez establecido el diagnóstico se da inicio al protocolo de tratamiento según el tipo de riesgo previamente clasificado, así como el seguimiento clínico que se hace de acuerdo a lo normado en dependencia de la evolución según lo establecido por el protocolo de tratamiento con el cual se rigen el hospital de referencia nacional

Manuel de Jesús Rivera” La Mascota”.(Dr. L. Báez Lacayo. (2007) Normas de Hemato-Oncología Pediátrica para el diagnóstico y atención de las enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas. (1ra Ed.) Managua, Nuevo Amanecer)

2.4 Protocolo Centro América AHOPCA LLA-2008

La propuesta del Protocolo Centro América AHOPCA LLA-2008 se basa en la experiencia de los diferentes países que constituyen el grupo de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA), constituidos por Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y República Dominicana, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, considerando que esos países cuentan con diferentes medios diagnósticos, diversos recursos con relación a la situación logística, al abordaje en la prevención, al tratamiento de las infecciones y al problema del abandono; con la finalidad de aumentar la sobrevida total (ST) y la sobrevida libre de eventos (SLE) y para disminuir el abandono en los pacientes recién diagnosticados y sin terapia previa, en edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 17 años.

La experiencia en la región Centroamericana en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda es diversa. Así, existe un grupo constituido desde 1999 por Guatemala, El Salvador y Honduras asesorados por el St. JudeChildren’sResearch Hospital, Memphis TN, USA.

En Nicaragua, desde el año 2005, los pacientes son tratados con el Protocolo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) modificado, logrando con el mismo una reducción de la muerte temprana, un incremento en la sobrevida total y en la libre de eventos, y una reducción en el abandono del tratamiento. Ellos son asesorados por la Clínica Pediátrica Universitaria y por el Ospedale San Gerardo de Monza, Italia.

Desde 1979, Costa Rica formó parte del Grupo Latinoamericano de Hemopatías Malignas (GLATHEM), utilizando de 1982 al 96, el Protocolo BFM. A partir de 1996 se trataron los pacientes con el Protocolo DFW-II (Dallas Fort Worth) del PediatricOncologyGroup (POG).

En este documento se propone un protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, el ALL IC-BFM 2002 y de la Asociación Italiana Hematología de Oncología Pediátrica (AIEOP) modificado, basado en la experiencia y recomendaciones obtenidas de los miembros fundadores del International BFM Group, así como por la evidencia, criterios de simplicidad, fácil aplicabilidad y costos bajos. (Protocolo Centroamericano. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica HAHOPCA- 2008)

2.5 Leucemia Linfoblástica Aguda

Es una neoplasia caracterizada por una proliferación no controlada de las células linfoides de la sangre, y constituye la neoplasia maligna más común en niños, significando alrededor de las tres cuartas de todas las leucemias de nuevo diagnóstico.

2.5.1 Epidemiología y etiología:

La incidencia de la Leucemia Linfoblástica Aguda en la infancia en los EE.UU de norte América es aproximadamente cuatro por cada 100,000 niños antes de los 15 años y en nuestro país es la neoplasia más frecuente, significando el 36.5% de todos los cánceres y en los últimos 10 años, en el centro Hospitalario La Mascota se ha diagnosticado un total de 645 niños con leucemia linfoblástica aguda, correspondiente al 81% de todas las leucemias.

La incidencia máxima ocurre entre los 3 a 4 años de edad (comparar con el cuadro de las edades) y un alza menos notoria entre 9-13 años. La incidencia es mayor en niños que en niñas y más alta en los países industrializados.

Siendo esta enfermedad más común en niños de raza blanca. La leucemia linfoblástica aguda corresponde al 75% de todos los casos de leucemia en la infancia en países desarrollados.

Hace 3 décadas el pronóstico era uniformemente fatal, pero en la actualidad aproximadamente el 75% de los niños con esta enfermedad logran curarse con los planes terapéuticos contemporáneos.

La etiología es desconocida pero podría ser el resultado de un proceso de múltiples pasos, los cuales conducen a la transformación maligna de las células linfoides, dicha transformación toma lugar en diferentes estadios de las vías de maduración celular.

La mayoría de las leucemias linfoblástica aguda son del tipo inmaduro (NoB, NoT) y dentro de este grupo las que contienen el Antígeno Leucémico Común (CALLA). Las leucemias con características celulares más maduras, raramente T o B, tienen menor frecuencia con un porcentaje aproximadamente del 20%. Existen reportes de una alta incidencia de T en países subdesarrollados, aunque en nuestra casuística no hay diferencia con lo reportado por los países desarrollados.

2.5.2 Principales síntomas de Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil

Estos y otros síntomas pueden ser la causa de la enfermedad:

- Fiebre.
- Hematomas o sangrados fáciles.
- Petequia (manchas planas, como puntitos de color rojo oscuro debajo de la piel).
- Dolor de huesos o articulaciones.
- Masas en el cuello, las axilas, el estómago o la ingle que no duelen.
- Dolor o sensación de saciedad debajo de las costillas.
- Debilidad, sensación de cansancio o aspecto pálido

2.5.3 Estadios y Factores de Riesgo

En el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda, se utilizan grupos de riesgo en lugar de estadios.

Debido a que es una enfermedad de las células sanguíneas, la enfermedad ya se diseminó por todo el cuerpo en el momento del diagnóstico. No hay un sistema de estadificación por el cual se utilizan grupos de riesgo para planificar el tratamiento.

Los grupos de riesgo se describen como sigue:

Pacientes con riesgo estándar (RS)

Linaje B

PGR (blastos en sangre periférica día 8 $< 1000/\mu\text{L}$) y edad ≥ 12 meses - < 6 años, y leucocitos al diagnóstico $< 20,000/\mu\text{L}$ y SNC-1 ó 2 y médula ósea en M1 ó M2 el día 15 y médula ósea en M1 el día 33 (Todos los criterios deben ser cumplidos)

Pacientes con riesgo intermedio (RI)

Linaje B

PGR (blastos en sangre periférica día 8 $<1000/\mu\text{L}$) y edad ≥ 6 años y/o leucocitos al diagnóstico $\geq 20,000/\mu\text{L}$ y SNC-1 ó 2 y médula ósea en M1 ó M2 el día 15 y médula ósea en M1 el día 33 (Todos los criterios deben ser cumplidos)

Pacientes con riesgo alto (RA):

Linaje B ó T

PPR (blastos en sangre periférica día 8 $\geq 1000/\mu\text{L}$), o RS y RI con médula ósea en M3 el día 15, o médula ósea M2 ó M3 el día 33, o translocación (9;22) o t(4;11) ot(1;19), o SNC-3, o infiltración testicular al DX, o hipodiploidias (< 45 cromosomas) (al menos un criterio debe ser cumplido). Los pacientes menores de 12 meses serán incluidos en el esquema terapéutico de RA.

Otros factores que afectan el grupo de riesgo son los siguientes:

- Si las células de leucemia se originaron en linfocitos B o en linfocitos T.
- Si se manifestaron ciertos cambios en los cromosomas de los linfocitos.
- La rapidez con que la leucemia responde al tratamiento inicial.

Para planificar el tratamiento, es importante conocer el grupo de riesgo.

Factores de riesgo: La exposición a radiación y los antecedentes familiares pueden afectar el riesgo de padecer de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Los factores de riesgo posibles incluyen los siguientes aspectos:

- Tener un hermano con leucemia.
- Ser de raza blanca o de origen hispano.
- Residir en los Estados Unidos de América.
- Estar expuesto a los rayos X antes del nacimiento.
- Estar expuesto a la radiación.
- Haber tenido un tratamiento anterior con quimioterapia u otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario.
- Tener ciertos cambios en los genes o padecer de ciertos trastornos genéticos como el síndrome de Down.

Pruebas para detectar la Leucemia Linfoblástica Aguda:

Para detectar y diagnosticar, se utilizan pruebas que examinan la sangre y la médula ósea:

- Examen físico y antecedentes: examen del cuerpo para verificar los signos generales de salud, como la revisión de signos de enfermedad, masas o cualquier otra cosa que parezca anormal.

- Recuento sanguíneo completo (RSC) con diferencial: procedimiento mediante el cual se toma una muestra de sangre y se analiza lo siguiente:

La cantidad de glóbulos rojos y plaquetas.

La cantidad y el tipo de glóbulos blancos.

La cantidad de hemoglobina (la proteína que transporta oxígeno) en los glóbulos rojos.

La parte de la muestra compuesta por glóbulos rojos.

- Aspiración de la médula ósea y biopsia: extracción de una muestra de médula ósea, sangre, y un trozo pequeño de hueso mediante la inserción de una aguja en el hueso de la cadera o el esternón.

- Análisis citogenético: prueba de laboratorio en la que se observan bajo un microscopio las células de una muestra de sangre o de médula ósea para verificar si hay ciertos cambios en los cromosomas de los linfocitos.

- Estudio químico de la sangre: procedimiento en el cual se examina una muestra de sangre para medir las cantidades de ciertas sustancias liberadas a la sangre por los órganos y tejidos del cuerpo.

- Radiografía del tórax: rayo X de los órganos y huesos del interior del tórax. Un rayo X es un tipo de haz de energía que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una placa que muestra una imagen del interior del cuerpo.

2.5.4 Estudios Complementarios: la biometría hemática es el examen que más ayuda para reforzar la sospecha diagnóstica y el examen de aspirado de médula ósea confirma el diagnóstico.

- Biometría hemática completa: es uno de los exámenes más útiles para sospechar el diagnóstico ya que puede presentar plaquetopenia, disminución de la hemoglobina y leucocitosis, hay que recordar que algunos pacientes pueden cursar con leucopenia o cuenta

normal de leucocitos. Personal médico y de laboratorio con experiencia pueden reportar blastos. Se realiza al ingreso y también: 3 veces por semana durante la hospitalización y cada vez que acuda a la consulta externa.

-Química sanguínea: se realiza al ingreso 1 vez por semana durante la hospitalización y al inicio de cada fase de tratamiento. Es importante para valorar la toxicidad de la quimioterapia.

Bilirrubinas

Transaminasas

Creatinina

Ácido úrico

Proteínas totales y fraccionadas

Deshidrogenasa láctica (tiene valor pronóstico)

Sodio y potasio sérico.

-Pruebas de coagulación, se realizan al ingreso y una vez a la semana durante la hospitalización.

TP y TPT.

-Diagnóstico diferencial, debido a que la leucemia no presenta signos y síntomas específicos esto puede significar en algunos casos un problema para el clínico. Sin embargo no podemos olvidar que la triada de fiebre, anemia, y manifestaciones hemorrágicas, con biometría hemática “alterada”, entendiéndose como alterada la afectación de por lo menos dos series, deben sugerir el diagnóstico de leucemia.

En 10-20% de los casos la única manifestación clínica pueden ser dolores óseos, referidos principalmente a articulación con poco compromiso de la biometría hemática, por lo que en estos casos sugerimos que nunca debe de prescribirse esteroides hasta no haber descartado la leucemia mediante un estudio de aspirado de medula ósea el que permite establecer el diagnóstico definitivo de leucemia.

A grandes rasgos podríamos dividir en dos grupos la patología con la que debemos hacer el diagnóstico diferencial:

Patologías Hematológicas no oncológicas:

Purpura trombocitopenica inmune (PTI): clínicamente se manifiesta con sangrado principalmente en la piel y plaquetopenia, pero el elemento más importante que lo diferencia de la leucemia es que en la PTI, el estado general del niño no está comprometido, no hay visceromegalia ni compromiso en la serie roja, ni blanca del hemograma.

Cola genopatías

Lupus Eritematoso sistémico

Artritis reumatoidea juvenil

Ambas entidades se expresan con dolores óseos, fiebres y alteraciones en la biometría Hemática, situaciones antes las cuales son imperativo el aspirado de medula ósea para no cometer iatrogenia indicado esteroides que pueden enmascarar el diagnóstico de leucemia.

-Anemia aplásica severa (AAS): Para algunos autores clasificados dentro de los síndromes pre-leucémicos, posiblemente representa la entidad más difícil de diferenciar con la leucemia ya en un 20% de los casos de leucemia pueden debutar con pancitopenia. La presencia de hepato-esplenomegalia es un dato clínico a favor de la leucemia. En última instancia el aspirado de medula ósea y la biopsia ósea constituyen los procedimientos indispensables para un diagnóstico correcto.

Patologías oncológicas:

-Linfoma no Hodgkin es una entidad cuyo cuadro clínico es muy similar a la leucemia, sin embargo será la presencia de más del 25% de blastos en la medula ósea lo que establecerá el diagnóstico definitivo a favor de leucemia.

-Neuroblastoma, si bien es cierto que en la mayoría de los casos se manifiesta con masa abdominal, cuando esta entidad invade la medula ósea puede confundir al técnico, sin embargo es característica la disposición de la célula tumoral a manera de racimo o pseudocitos, lo que ayuda al menos morfológicamente a diferenciarlo de la célula leucémica.

2.5.5 Factores pronósticos:

Muy importante son los factores pronósticos o sea la unión de las características clínicas y biológicas que se han demostrados capaces de predecir, singularmente en varias combinaciones y en manera más o menos significativa, la evolución clínica de un determinado grupo de pacientes, a continuación se describe algunos de los más importantes factores pronósticos:

Cuenta leucocitaria: considerando el más importante por arriba de 50,000 leucocitos.

Edad al diagnóstico: en menores de 1 año y por arriba de 10 años se considera de alto riesgo.

Sexo: el femenino se considera de mejor pronóstico.

Inmuno-fenotipo: el CALLA positivo es de mejor pronóstico.

Masa leucémico: la masa leucémica extra medular (linfadenomegalia y/o hepato-esplenomegalia importante) tiene peor pronóstico.

Alteraciones cromosómicas: algunas traslocaciones tienen un reconocido peso pronóstico desfavorable

ADNíndice: analógicamente la hiperdiploidia un alto índice de DNA (> 1.16) tiene un significado pronostico positivo. La hipodiploidia y la pseudohiploidia parecen en cambio indicar una evolución clínica menos favorable.

Respuesta a la monoterapia esteroidea: si la respuesta es buena al pronóstico es favorable, se entiende por buena respuesta la ausencia de menos de 1000 blastos absolutos después de 7 días de monoterapia con prednisona.

Medula ósea M3 (más del 25% de blastos) al día 15 de tratamiento es de mal pronóstico.

2.6 ANTINEOPLÁSICOS:

Los agentes antineoplásicos son fármacos que se utilizan para el tratamiento del cáncer. Cada vez más el tratamiento moderno del cáncer se realiza mediante combinaciones de fármacos.

2.6.1 Clasificación: Los antineoplásicos pueden dividirse en los siguientes grupos:

Agentes alquilantes, Antimetabolitos, Antibióticos, Productos vegetales, Hormonas, Agentes varios. Debido a su peculiar acción algunos se denominan también citotóxicos, antiblásticos, oncolíticos y antimitóticos.

2.6.2 Antineoplásicos utilizados en la Leucemia Linfoblástica Aguda

Arabinosido de Citosina (Ara-C):

Inhibe la ADN polimerasa, es incorporado en la molécula de ADN y produce una detención en la elongación de la cadena de ADN, afectando no solo la replicación del ADN sino que también la reparación del ADN. Más importante que su efecto por la detención en la síntesis del ADN es el efecto de su incorporación en la molécula del ADN, un efecto que se correlaciona más con la citotoxicidad del medicamento.

Siendo Ara-C un medicamento Fase-S específico, el nivel de incorporación de Ara-C en la molécula de ADN está determinado por la concentración y el tiempo de exposición del medicamento; de esta manera la duración de la exposición de las células al Ara-C está directamente relacionada con la muerte celular, debido a que los períodos largos de exposición permiten que el Ara-C sea incorporado en el ADN en un gran porcentaje de células a medida que ellas transitan por la Fase S del ciclo celular.

Ara-C es metabolizado hasta su forma inactiva (Ara-U) por la enzima citidin-deaminasa; siendo además la citidin-deaminasa una enzima que constituye la principal vía de eliminación del medicamento; en consecuencia la disfunción hepática no altera significativamente el metabolismo del Ara-C.

El arabinofuranosiluracil(Ara-U) formado luego es eliminado por la orina. A diferencia del medicamento administrado de manera sistémica (que rápidamente es biotransformado en el metabolito inactivo (Ara-U) cuando el medicamento es administrado de manera intratecal muy poco Ara-C es convertido en Ara-U en el líquido cefalorraquídeo. El metotrexato incrementa la actividad de Ara-C mediante el favorecimiento de mayor formación del metabolito activo Ara-C trifosfato.

De igual manera los agentes alquilantes Ciclofosfamida y el cisplatino ven incrementada su actividad cuando son asociados a Ara-C al impedir la reparación del ADN alquilado (platinado). Efectos tóxicos son náuseas y vómito, mielosupresión severa dependiente de la dosis, ulceración del epitelio gastrointestinal, colestasis intrahepática, pancreatitis, edema pulmonar no-cardiogénico. En altas dosis: fiebre, mialgia, dolor articular, síndrome cerebral (nistagnus, ataxia, disartria, dismetría) y conjuntivitis.

El medicamento puede ser administrado por vía I.V. en infusión continua o intermitente; cuando se administra en altas dosis debe usarse antieméticos, así como gotas oculares de dexametasona; también se administra de manera sub-cutánea, así como también es utilizado de manera intratecal, en este último caso debe ser reconstituido con sueros fisiológicos sin ningún bacteriostático.

L-Asparaginasa (L-Asp): Es una enzima que cataliza la conversión del aminoácido L-asparaginasa en ácido aspártico y amonio, desplegando rápidamente el pool circulante de L-asparaginasa. El efecto celular de L-Asp resulta de su inhibición sobre la síntesis de proteínas; en las células sensibles también ocurre inhibición en la síntesis de los ácidos nucleicos, pero esto parece ser secundario al bloqueo de la síntesis de proteínas.

Se produce a partir de fuentes bacterianas (*E. coli*). Existe la forma pegilada que posee una vida media mayor y menor inmunogenicidad. L-Asparaginasa es letal para las células que no pueden sintetizar el aminoácido L-asparaginasa (como en las células linfoides malignas) resultando así en una inhibición en la síntesis de proteínas.

Aunque la L-Asp no difunde al líquido encéfalo raquídeo, debido al descenso en los niveles del aminoácido asparaginasa en el LCR ocurre un efecto en las células neoplásicas. El efecto antitumoral reside en la rápida y completa depleción del pool circulante de L-asparaginasa, en la práctica clínica las células linfoblástica hiperdiploides poseen una marcada sensibilidad al tratamiento con L-Asparaginasa. De manera similar la terapia intensa con este medicamento se muestra como un aspecto importante en la efectividad del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda T-cell.

La resistencia a L-Asp ocurre cuando es utilizada como agente único de tratamiento, habiéndose demostrado niveles elevados de asparaginasintetasa en las células de LLA resistente al tratamiento. La eliminación ocurre mediante degradación metabólica así como por “clearance” inmune.

Las manifestaciones de toxicidad: son el reflejo de la disminución de la síntesis de proteínas, disminución de los factores de coagulación (fibrinógeno, II, V, VII, VIII y X) así como de los anticoagulantes (antitrombina III) teniendo como resultado trombosis o hemorragias. También puede ocurrir hipoalbuminemia, hiperglicemia, por otra parte pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad que pueden ser urticaria, edema laríngeo, broncoespasmo y anafilaxis; las reacciones de hipersensibilidad son menores en pacientes que reciben quimioterapia combinada que en aquellos pacientes que solo reciben L-Asp.

También puede ocurrir pancreatitis que puede progresar hasta pancreatitis hemorrágica; puede ocurrir disfunción cerebral (encefalopatía) caracterizada por somnolencia, desorientación, convulsiones y coma. Otro efecto colateral es la elevación de enzimas hepáticas.

Interacción con otros medicamentos: L-Asp bloquea la acción de MTX y Ara-C.

Precauciones: debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática o pancreatitis. Si hay historia de hipersensibilidad al medicamento debe cambiarse a Erwiniaasparginasa o Pegaspargase.

Ciclofosfamida (CFM): Su análogo ifosfamida, pertenecen a un importante grupo de medicamentos antitumorales que están relacionados con la mostaza nitrogenada. La CFM es una pro-droga no ciclo-específica que es biotransformado mediante la acción del citocromo P-450 en su metabolitos activos.

La terapia con agentes alquilantes se ve afectada por su nivel de toxicidad para los tejidos normales. En general los agentes alquilantes son compuestos que efectúan su actividad antitumoral mediante la formación de enlaces covalentes de grupos alquilo con macromoléculas celulares importantes como el DNA.

Estos agentes producen intermediarios reactivos que se enlazan a una variedad de constituyentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas, aminoácidos, y nucleótidos). Su metabolismo es mediante hidroxilación microsomal hasta compuestos como 4-hidroxiciclofosfamida, aldofosfamida y fosforamida y acroleína.

Al comparar en un mismo paciente las vías de administración oral vs. Intravenosa en la ciclofosfamida no se evidencia diferencia en el AUC para los principales metabolitos citotóxicos (hidroxiciclofosfamida y fosforamida).

Después de administración parenteral la droga es eliminada por biotransformación hepática y luego excretados exclusivamente por el riñón (20% de la droga sin transformar además de sus metabolitos activos e inactivos). Debido a que el metabolismo inicial de CFM es hepático, la modulación de la actividad de p-450 in vivo altera la farmacocinética de la droga; el pre-tratamiento con fenobarbital un conocido inductor de citocromo p450 reduce los niveles plasmáticos de CFM.

De igual manera se han demostrado que las dosis repetitivas acortan los niveles plasmáticos lo que demuestra que la CFM puede inducir las enzimas p-450. Cimetidina podría incrementar la toxicidad de CFM al interferir con el “clearance” del medicamento, por lo que se debe tener precaución cuando se utilizan de manera combinada. De igual manera el alopurinol parece incrementar la mielotoxicidad de CFM.

La supresión de la hematopoyesis es el principal limitante de la dosis de los agentes alquilantes. Característicamente hay preservación de las plaquetas que suelen afectarse cuando la dosis de CFM excede 30 mg/Kg. De particular interés para los oncólogos pediatras son los efectos a largo plazo de los alquilantes, como en el caso de la atrofia gonadal afectando permanentemente la función reproductiva (infertilidad),

También suele ocurrir alopecia, enfermedad veno-oclusiva hepática relacionada a las dosis altas, leucemogénesis, las oxafosforinas son nefrotóxicas pudiendo producir un daño tubular directo con retención de agua, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Una toxicidad única de las oxafosforinas (CFM e IFO) es la cistitis hemorrágica que puede variar desde leve hasta severo daño vesical con hemorragia masiva. Este efecto es causado por la excreción de acroleína (un metabolito de CFM e IFO) en la orina con la consecuente irritación directa de la mucosa vesical. Esta toxicidad se observa cuando se administra CFM en altas dosis o en dosis menores de manera repetitiva.

La incidencia y la severidad de la cistitis puede ser disminuida mediante una hidratación vigorosa acompañado de un frecuente vaciamiento vesical y con el uso concomitante de MercaptoEtanoSulfonato-de sodio-(MESNA) que en el plasma es un metabolito inactivo pero que la orina se convierte en un compuesto activo que se conjuga con los agentes alquilantes previniendo la cistitis. Debido a que la cistitis es una complicación que puede amenazar la vida o resultar debilitante para el paciente debe hacerse gran énfasis en su prevención.

Mecanismo de acción: agente citostáticos, con amplio espectro antineoplásico.

Contraindicaciones e Interacciones:

Hipersensibilidad, 3 primeros meses de embarazo, anemia, leucopenia.

Toxicidad aumentada por barbitúricos.

Toxicidad y eficacia disminuida por fenotiazinas.

Aumenta riesgo de depresión medular con alopurinol.

6-Mercaptopurina (6-MP): Por más de cincuenta años desde su uso inicial la 6-MP aún sigue formando parte fundamental de la terapia de los niños con LLA. La 6-MP es un análogo estructural de la hipoxantina. Después de su administración ocurre un intenso metabolismo hepático y celular. Su mecanismo de acción es la incorporación de metabolitos del medicamento (nucleótidos de tiopurina) en la molécula de DNA causando un error en la replicación del DNA, esto está correlacionado con la toxicidad del medicamento; de manera secundaria también inhibe la síntesis de nuevas purinas así como también se incorpora en el RNA. El medicamento es eliminado de las células mediante dos rutas metabólicas: mediante la xantino-oxidasa y mediante la tiopurinametiltransferasa. La excreción del medicamento es principalmente hepática.

Los efectos tóxicos más frecuentes son mielosupresión, disfunción hepática (elevación de transaminasas e ictericia colestática) y mucositis así como diarrea y en algunos pacientes exantema. El alopurinol (inhibidor de la xantina-oxidasa) incrementa la toxicidad de 6-MP administrada por vía oral. Puede ser administrada por V.O. y por vía I.V. Se recomienda que se administre por vía oral $\frac{1}{2}$ antes o 2 horas después de comer, preferiblemente por la noche al momento de acostarse.

Metotrexate (MTX): En 1948 Farber fue el primero en demostrar que la aminopterina (un análogo del ácido fólico) inhibía la proliferación de las células leucémicas y producía remisión en algunos casos de leucemia.

Los compuestos de ácido fólico son coenzimas activas solamente en su forma completamente reducida (ácido tetrahidrofólico); estos desempeñan un papel esencial en el transporte de átomos de carbono para la síntesis de las purinas.

El metotrexate es un análogo del ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa interfiriendo de esta manera con la síntesis de los nucleótidos precursores del DNA así como del RNA, también interfiere con la síntesis de proteínas.

Cerca del 50% del medicamento es ligado a las proteínas. Su penetración en la célula es mediada por una proteína transportadora; se forman poliglutamatos de metotrexate en el interior de la célula mediante la acción de la enzima folilpoliglutamilsintetasa, esto facilita la acumulación intracelular del medicamento.

En el hígado el metotrexate es hidroxilado teniendo una significativa circulación entero-hepática. Su eliminación es principalmente renal. La disfunción renal incrementa los efectos tóxicos. La toxicidad aguda consiste en mielosupresión, mucositis ulcerativa con denudación epitelial intestinal, diarrea; hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, neumonitis, reacciones de hipersensibilidad. También ocurren náuseas y vómito, hiperpigmentación y alopecia. La administración intratecal puede asociarse con incremento de la presión intracraneana, cefalea, vómito y pleocitosis (aracnoiditis).

La toxicidad a los tejidos sanos puede ser rescatada mediante el uso de leucovorin cálcico. A largo plazo pueden ocurrir daños a SNC (leuco encefalopatía) particularmente cuando se asocia altas dosis de metotrexate con la radioterapia craneal. En muy raras ocasiones puede ocurrir fibrosis y/o cirrosis hepática como efecto a largo plazo.

La L-Asparaginasa interfiere con la actividad antitumoral del metotrexate. El pre-tratamiento con metotrexate incrementa la actividad del 5-Fluoruracilo y del arabinosido de citosina. Los anti-inflamatorios no-esteroides disminuyen la eliminación renal de metotrexate e incrementan su toxicidad.

El metotrexate puede ser administrado por V.O., I.M., I.V e I.T Debido a que las altas dosis de metotrexate son potencialmente letales, siempre debe hacerse rescate con leucovorin. El leucovorin también debe utilizarse en pacientes que desarrollan disfunción renal. El leucovorin no revierte la toxicidad renal, pero puede revertir la toxicidad a mucosas y a médula ósea.

Precauciones: no se debe administrar altas dosis de metotrexate en pacientes con disfunción renal. Antes de iniciar las altas dosis de metotrexate todos los pacientes deben tener creatinina ≤ 1.2 mg/dl (depuración de creatinina >50 ml/min/1.73 m²sc); todos los pacientes con altas dosis de metotrexate deben ser hidratados vigorosamente con alcalinización de la orina (pH urinario ≥ 7.0) y los niveles plasmáticos del medicamento deben ser monitorizados.

Leucovorin (LCV): Se utiliza para superar la inhibición de la enzima dehidrofolatoreductasa por el MTX. Compite con MTX para transportarse al interior de las células y “rescatar” las células de los efectos adversos de MTX. Se almacena en las células en la forma de poliglutamato de LCV.

En raras ocasiones ocurre sensibilización alérgica ya sea a la administración oral o parenteral del medicamento. En el caso de la administración oral debe ser administrado 30 minutos antes o dos horas después de las comidas. La administración I.V. puede ser dada en bolus.

Vincristina (VCR): La VCR proviene de la *Catharanthus roseus* (antes *Vinca rosea*); al igual que la vinblastina, vindesina y vinorelbina, son alcaloides que actúan inhibiendo la mitosis enlazándose a la tubulina, una proteína dimérica que se polimeriza para formar los microtúbulos. La resultante disrupción del sistema de microtúbulos interfiere con funciones vitales para la célula como la mitosis, el mantenimiento de la cito estructura, el transporte de solutos como hormonas y proteínas en las células secretoras y de neurotransmisores a través del axón neuronal. Su metabolismo es principalmente hepático con excreción biliar.

Dentro de los efectos tóxicos de manera aguda está la neuropatía periférica que se manifiesta por constipación y/o íleo paralítico. Hay apoptosis palpebral, parálisis de las cuerdas bucales y debilidad muscular, dolor de mandíbula, dolor abdominal, disminución de los reflejos osteotendinosos profundos. Otros efectos son mínima mielosupresión, alopecia, síndrome inapropiado de hormona antidiurética, ulceración local si ocurre extravasación.

Mecanismo de acción

Es un antineoplásico, que se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el uso mitótico, dando como resultado la interrupción de la división celular en la metafase.

La vincristina interfiere en el montaje de los microtúbulos mediante la combinación con la tubulina, este efecto altera diversos procesos celulares, como la formación de husos y la mitosis. También suprime la síntesis de RNA y proteínas.

El efecto más evidente y principal responsable de la acción antitumoral de la vincristina es la detención de la mitosis en metafase con dispersión y desorganización del material cromosómico. El momento de máxima sensibilidad celular a la exposición de los alcaloides de la vinca es la fase última o tardía de la fase Mitótica.

Uso adecuado de la medicación

-Tener precaución con la terapia de combinación, tomar cada medicamento en su momento justo.

-
- Es importante ingerir líquidos en abundancia, con lo que aumenta la producción de orina, para ayudar a la excreción del ácido úrico
 - Es posible que se presente náuseas y vómitos, es importante continuar con la medicación a pesar de las molestias gástricas
 - Consultar al médico sobre el uso de laxantes o suavizadores de las heces en caso de que se produjera estreñimiento y dolor de estómago.

Reacciones adversa generales:

- Los efectos adversos iniciales más frecuentes son náuseas, vómitos, estreñimiento, dolores cólicos abdominales y pérdida de peso, estos trastornos se revierten con facilidad.
- El tratamiento con vincristina suele limitarse por la neurotoxicidad. También se documentaron efectos adversos que se revierten con lentitud, como alopecia o neuropatías periféricas.

Los efectos adversos neurológicos pueden ser severos y comprenden pérdida de los reflejos tendinosos profundos, dolores neuróticos, cefalea, ataxia y defectos visuales, en una fase más tardía pueden aparecer paresias o parálisis de los pares craneanos II, III, VI y VII. Las neuropatías pueden persistir durante varios meses.

Se comunicaron casos de hipertensión severa, agitación o depresión mental transitorios. La vincristina ejerce efectos tóxicos locales y debe evitarse su extravasación. Se recomienda administrarla en la tabuladora en la forma de solución intravenosa. Pérdida sensorial, parestesias, dificultad para caminar, marcha, arreflexia tendinosa profunda, atrofia muscular. (Rémington farmacia 20ª Edición Medica Panamericana Vol. 2)

Antraciclina -Doxorrubicina (ADR) y Daunorubicina (DNR):

Las antraciclina como la doxorrubicina y daunorubicina son antibióticos descubiertos hace más de 40 años y se encuentran entre los medicamentos oncológicos más ampliamente utilizados debido a su espectro antineoplásico. Su mecanismo de acción es multifactorial, se intercalan en el DNA e inducen rupturas en el DNA mediadas por la topoisomerasa-II.

Además bloquean el desenrollamiento de la doble hélice del DNA catalizado por la enzima helicasa, también oxidan las bases del DNA, produce daño oxidativo a las macromoléculas celulares mediante la formación de radicales hidroxil y peróxido de hidrógeno; también producen daño citotóxico mediante la interacción directa con las membranas celulares - debido a la generación de intermediarios reactivos de oxígeno-, estimulación de la apoptosis y la inhibición de la actividad catalítica de la DNA topoisomerasa-II .

Tanto ADR como DNR son especialmente activos contra malignidades hematopoyéticas (leucemias y linfomas) así como en otras malignidades pediátricas. La DNR es rutinariamente utilizada como parte de tratamientos de inducción a la remisión en leucemias agudas linfoblástica y mieloides, por otra parte ADR es utilizada rutinariamente en el tratamiento de tumores sólidos y linfomas.

Las antraciclinas son eliminadas mediante biotransformación (principalmente hepática) mediante reducción por las aldoketoreductasas hepáticas con posterior excreción biliar; solamente el 10% del medicamento es eliminado mediante excreción renal.

Una parte sustancial del medicamento es ligado al DNA y a las cardiolipinas y son lentamente disociadas lo que contribuye a su prolongada desaparición. El “clearance” de la droga es disminuido ante la presencia de hiperbilirrubinemia significativa o en pacientes con una marcada infiltración tumoral hepática.

En la práctica clínica ADR y DNR no poseen interacciones antagonistas con los otros antineoplásicos comúnmente utilizados. La eliminación puede resultar prolongada cuando se coadministra con ciclofosfamida o con nitrosureas y el “clearance” parece ser incrementado cuando se coadministra con etoposido. La farmacocinética no es afectada con el dexrazoxane.

Por otra parte la heparina se enlaza a ADR produciendo agregación del medicamento, la coadministración de ambos medicamentos incrementa el “clearance” de ADR. En modelos animales la morfina disminuye la “clearance” de ADR. Medicamentos como acetaminofén y BCNU sensibilizan el hígado a la toxicidad por antraciclinas.

La toxicidad aguda asociada a antracíclicos es mielosupresión, mucositis y alopecia, siendo el efecto toxico más limitante en su uso es el daño cardiaco acumulativo producido por estos medicamentos.

La cardiotoxicidad secundaria a antraciclina puede ser aguda y crónica. La primera se caracteriza por arritmia y alteración en la conductividad. También puede haber un descenso en la función ventricular teniendo un nadir a las 24 horas seguida de un período de recuperación variable; en muy raras ocasiones se manifiesta como un síndrome pericarditis que en sus formas más severas se caracteriza por una rápida instalación de insuficiencia cardiaca asociada con pericarditis.

La cardiopatía crónica tiene una forma temprana (dentro del primer año después de haber completado el tratamiento) está relacionada con las dosis acumuladas de antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardiaca comienza a incrementarse después de dosis acumulativas de 450 mg para ADR (adriamicina) y 700 mg/m² para DNR (daunorubicin); otros factores que incrementan el riesgo de cardiopatía es la velocidad de infusión (bolus vs infusión) de ADR.

La cardiopatía tardía parece ser más común entre niños que en adultos. Se caracteriza por una disminución progresiva en la fracción de acortamiento, disminución de la masa ventricular izquierda y adelgazamiento de las paredes ventriculares. La probabilidad de la anomalía en la función cardiaca está asociada a menor edad al diagnóstico, sexo femenino, dosis mayores a 50 mg/m² y dosis acumuladas mayores de 550 mg/m².

El daño miocárdico de las antraciclina es la pérdida de las miofibrillas y la vacuolización sarcoplásmica, este daño parece ser debido a la formación de radicales libres del medicamento o la subsecuente oxigenación de los radicales libres, estas moléculas altamente reactivas dañan las membranas lipídicas y las organelas celulares.

Los niños con terapia de antracíclicos deben tener un monitoreo cercano de la función cardiaca, que se recomienda se realice antes de iniciar el tratamiento y que luego se debe continuar de manera regular.

Un descenso en la fracción de eyección ventricular (FEV) de acortamiento menor de 28% por ecocardiograma, un descenso de 15 puntos en la FEV izq. (o menos de 45% por cine angiografía) son indicaciones de discontinuar el uso de antraciclinas.

Las antraciclinas pueden potenciar los efectos de la radiación en muchos tejidos incluyendo piel, hígado, esófago, pulmones, y corazón. Por lo que debe evitarse el uso concomitante de estas dos modalidades terapéuticas. También puede haber un fenómeno de reactivación al administrar antraciclinas en el período post-radiación.

También hay daño severo vesicante cuando ocurre extravasación (o errónea administración intramuscular).

Las ulceraciones producidas por extravasación cicatrizan lentamente, y resulta difícil la realización de injerto de piel. Tradicionalmente la extravasación se ha manejado con aplicación local de hielo y la inyección de cortico-esteroides y bicarbonato de sodio; pero estas medidas solamente producen beneficio marginal. El dimetilsulfóxido (DSMO) parece disminuir la incidencia de ulceración cuando se administra de manera local 6 veces por día por 14 días, dejando que se seque al aire.

La comprensión del mecanismo bioquímico de la cardiotoxicidad ha resultado en la identificación de un agente quelante de hierro (dexrazoxane) que puede bloquear la cardiotoxicidad; esto junto a la utilización de factores estimulantes de colonias que disminuye la mielotoxicidad, han permitido que se pueda incrementar la intensidad de la dosis y la duración de la terapia con antraciclinas.

Leucovorin (LCV):

Se utiliza para superar la inhibición de la enzima dehidrofolato reductasa por el metotrexate, compete con este mismo para transportarse al interior de las células y “rescatar” las células de los efectos adversos de MTX. Se almacena en las células en la forma de poliglutamato de leucovorin.

En raras ocasiones ocurre sensibilización alérgica ya sea a la administración oral o parenteral del medicamento. En el caso de la administración oral debe ser administrado 30 minutos antes o dos horas después de las comidas.

2.6.3 Coadyuvante del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Cortico esteroides Prednisona (PDN) y Dexametasona (DEX):

Los cortico esteroides como PDN, DEX, y metilprednisolona tienen un papel importante en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y linfomas Hodgkin y no-Hodgkin. Además de que son utilizados para el manejo de algunas de las complicaciones del cáncer y su tratamiento como hipertensión intracraneana, anorexia, náusea y vómito inducido por quimioterapia.

El mecanismo del efecto linfocítico de los cortico esteroides parece estar mediado por receptores de glucocorticoides, el contenido de receptores de glucocorticoides en los blastos leucémicos se correlaciona con la respuesta a la terapia con cortico esteroides.

Prednisona es una pro droga que mediante metabolismo hepático es convertida en prednisolona; la capacidad de activar PDN convirtiéndola en prednisolona no se ve afectada en pacientes con severa disfunción hepática. Prednisolona y Dexametasona son eliminadas por las enzimas catabólicas (hepáticas y extrahepáticas) que inactivan el cortisol.

La absorción oral de PDN y DEX es casi completa ($\geq 80\%$). La principal ruta de eliminación es mediante metabolismo hepático. La “clearance” renal es cerca del 10% del total del medicamento. El ketoconazole interfiere con la eliminación de prednisolona; también los niveles de prednisolona son disminuidos por medicamentos que inducen las enzimas hepáticas microsomales como la fenitoína y los barbitúricos.

Entre las manifestaciones de toxicidad más comunes se encuentran incremento del apetito, obesidad, inmunosupresión, hipertensión arterial, precipitación de diabetes, miopatía, osteoporosis, necrosis aséptica de la cabeza femoral, úlcera péptica, pancreatitis, cataratas, fallo de crecimiento, amenorrea.

Prednisona: Es uno de los corticoides más utilizados en la clínica. Se trata de un fármaco activo oral que se metaboliza en el hígado a prednisolona, la forma activa.

Mecanismo de acción: Los glucocorticoides son hormonas naturales que previenen o inhiben la inflamación o respuestas inmunológicas cuando se administran en dosis terapéuticas. Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos.

La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. Los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora.

Farmacocinética: Después de su administración oral, la prednisona se adsorbe rápidamente alcanzándose los máximos niveles en sangre en 1-2 horas. El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma, en particular a la albumina. Una vez en la circulación sistémica la prednisona se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, piel, hígado, y músculos. En el hígado la prednisona es metabolizada a prednisolona, el metabolito activo, la cual es a su vez metabolizada originando otros compuestos inactivos.

Estos metabolitos inactivos, así como una pequeña cantidad del fármaco sin alterar son excretados en la orina. La semi-vida de la eliminación es de 1 hora, mientras que los efectos se prolongan entre 18 y 36 horas.

Reacciones adversas: Hiperglucemia, polifagia, osteoporosis, fragilidad ósea, ulcera gástrica, linfopenia, eosinopenia, retraso en cicatrización de heridas, sofocos, disminución de resistencia a infección, erupciones acneiformes, hirsutismo, hiperpigmentación, esclerodermia (a dosis altas), retraso de crecimiento en niños, glaucoma, cataratas (tratamiento prolongado).

APARTADO III

Diseño Metodológico

3.1 Tipo de estudio

El estudio es prescripción indicación que nos permite evaluar el uso de antineoplásicos en pacientes de 2-15 años que presentan Leucemia Linfoblástica Aguda, mediante la revisión de expedientes en el área de Hemato-Oncología.

Es descriptivo ya que nos permite describir los problemas relacionados con los medicamentos en lo que nos concierne sobre los antineoplásicos, tratamiento que se da para la leucemia linfoblástica aguda, y las pautas terapéuticas de estos.

Es Retrospectivo por que los datos utilizados para la muestra se recopilan en tiempo pasado y corresponden a los meses de enero a marzo del 2012.

Transversal: porque nos permite medir la prevalencia de un punto específico en el tiempo.

3.2 Descripción del ámbito de estudio

El trabajo se realizó en el Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, el cual se encuentra ubicado del colegio Normal Central “Alesio Blandón” de Managua, 1 cuadra arriba 2 cuadras al sur, este hospital es un centro de referencia nacional con atención especializada a niños de 0-16 años.

Cuenta con 14 salas las cuales son: Emergencia, UTI (cuidados intermedio), UCI (cuidados intensivos), Infectología, Neonatología, Lactantes, Salas de especialidades, Sala de Hematología, Onco I, Onco II, Cirugía, Medicina I, Medicina II, Emergencia intensiva III.

3.3 Universo

El universo está formado por todos los medicamentos dispensados en el área de hemato-oncología en la enfermedad de leucemia linfoblástica aguda, del Hospital La Mascota en los meses de enero a marzo 2012.

Muestra

Está representada por todos los antineoplásicos utilizados en el área de Hemato-oncología en la enfermedad de leucemia linfoblástica aguda, del Hospital La Mascota en los meses de enero a marzo 2012.

3.3.1 Criterios de inclusión

- Antineoplásicos utilizados en Leucemia Linfoblástica Aguda, en el área de Hemato-Oncología del Hospital La Mascota
- Antineoplásicos utilizados en pacientes de 2 a 15 años de edad

3.3.2 Criterios de exclusión

- Antineoplásicos que son utilizados en otro tipo de Leucemia que no sea la Linfoblástica Aguda, en el área de Hemato-Oncología del Hospital La Mascota.
- Antineoplásicos que son utilizados en pacientes menores de 2 años y mayores 15 años de edad.
- Medicamentos utilizados para tratar otras patologías asociadas con la Leucemia Linfoblástica Aguda.

3.4 Variables

3.4.1 Enumeración de variable **Variable dependiente**

- Tipo de riesgo
- Antineoplásico
- Reacciones adversas medicamentosas
- Dosis
- Intervalo de dosis

Variable independiente

- Sexo
- Edad

3.4.2 Operacionalización de variables

Variables	Concepto	Indicador	Escala de valor
Características de leucemia linfoblástica aguda (Grupos de riesgo)	Grupos de riesgo clasifican a las personas que presentan leucemia linfoblástica aguda con características diferentes.	Riesgo estándar (bajo): Riesgo intermedio: Riesgo alto:	Niños de 1 a < 10 años con una cantidad de glóbulos blancos inferior a 50.000/ μ l (micro litros) en el momento del diagnóstico. < de 1000 blastos/mm ³ (milímetro cúbico) al día 8 de tratamiento Niños < de 1 año o > de 10 años, y niños con una cantidad de glóbulos blancos de 50.000/ μ l (micro litros) o más en el momento del diagnóstico.
Edad	Cantidad de tiempo que ha pasado desde el nacimiento de la misma, hasta el presente	Años	2 a 15 años
Sexo	Variable biológica genética que divide a los seres humanos en hombre o mujer.	Femenino Masculino	Hombre Mujer
Esquema Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda	Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal	Dosis, intervalo y Duración(riesgo bajo): Dosis, intervalo y duración (riesgo intermedio): Dosis, intervalo y duración (riesgo alto):	Según fármaco aplicado dependiendo esquema de tratamiento (anexo 7,8)
Reacciones Adversas Medicamentosas	Aquellas situaciones que causan la aparición de un resultado negativo asociado al uso de medicamentos	Notificación de Reacciones Adversas Medicamentosas	Según la gravedad: - Leves - Moderadas - Graves

3.5 Materiales Y Métodos

3.5.1 Material y método para recopilar la información

Los materiales y métodos que se utilizaron para recopilar la información del estudio fueron los expedientes clínicos de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del área de Hemato-Oncología en los meses de enero a marzo del 2012, mediante visitas al hospital los días lunes, martes y miércoles con un horario de 8am a 2pm, recopilando información durante los meses octubre-noviembre; se utilizó la norma de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital así como el Protocolo Centroamericano AHOPCA.

3.5.2 Materiales y método para procesar la información

Se utilizó la guía de Estudio de Utilización de Medicamentos donde nos permitirá aplicar el monitoreo sistemático del uso del medicamento, la satisfacción del usuario (a), la vigilancia del cumplimiento y la vigilancia de los efectos adversos del medicamento.

Para recolectar la información utilizamos el paquete de office 2013 en el cual se hará uso de uno de sus programas conocido como Excel.

Los resultados se presentan en tablas y gráficos para facilitar su discusión realizando los gráficos en la aplicación de Manejo de Hojas de Cálculo Microsoft Excel 2013, el informe está editado en la aplicación Microsoft Word 2013 la cual es usada para procesamiento de texto.

3.5.3 Método

El método utilizado es cualitativo, ya que se realiza el análisis de los datos obtenido durante el periodo de estudio obtenidos en los expedientes clínicos, y fichas de recolección de datos.

APARTADO IV

Resultado y Análisis de los Resultados

4.1 Resultados

Según la información recopilada de los 21 expedientes (21 pacientes atendidos en el Hospital infantil Manuel de Jesús la Mascota), demuestra que el sexo femenino es el más afectado que el masculino con una mínima diferencia de 1 paciente, la edad predominante en el sexo femenino que padecen Leucemia Linfoblástica Aguda y que son ingresados en la sala de Oncología son de 0-5 años representan a 6 pacientes (55%), seguido de 11-15 años con 4 pacientes (36%), y el rango de 6-10 años con 1 paciente (9%), mientras que los del sexo masculino presentan en el de 0-5 años 6 pacientes (60%), seguido por los de 11-15 años con 3 paciente (30%), y los de 6-10 con 1 paciente (10%). (*Anexo 2*)

Con respecto a los tipos de riesgos 8 pacientes (38%) se encuentran dentro del Riesgo Estándar, seguido por de 7 pacientes (33%) que presenta el Riesgo Intermedio, y 6 pacientes (29%) con Riesgo Alto. (*Anexo 3*)

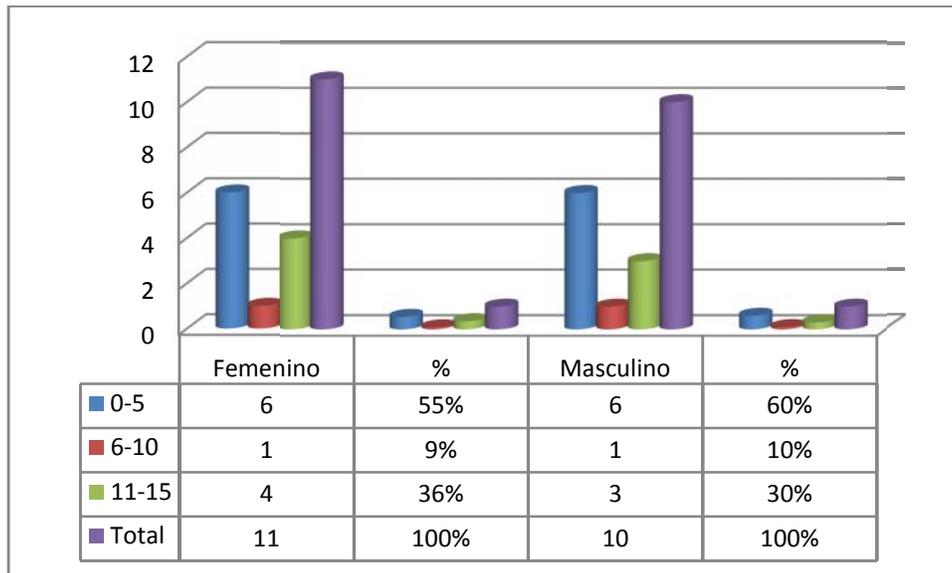
En la clasificación de los antineoplásicos en la tabla número 3 se puede observar que el grupo de antineoplásicos más utilizados son los Antimetabolitos que corresponden a 3 fármacos (metotrexato, 6-mercaptopurina, Ara-c con un 30%), los antibióticos (antraciclina) corresponden a 2 fármacos (20%) y adrenocorticoide también con 2 fármacos (20%), los agentes alquilantes (ciclofosfamida) corresponde a 1 fármaco 10%, al igual fijadores de la tubulina (10%) y otros fármacos (L-asparginasa) corresponden a un 10%. Las dosis encontradas en los expedientes analizados coinciden con las dosis que se presenta en el protocolo AHOPCA. (*Anexo 4*)

Entre las reacciones adversas más frecuente en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se encuentran la mielosupresión con 4 pacientes (19%), seguido de fiebre, náuseas, vómitos y pio-dermitis con 3 pacientes (14%), la escabiasis y candidiasis oral con 2 pacientes (10%), diarrea y úlcera gástrica con 1 paciente (5%). (*Anexo 5*)

4.2 Análisis de los resultados.

Grafico 1

Edad vs Sexo de Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda



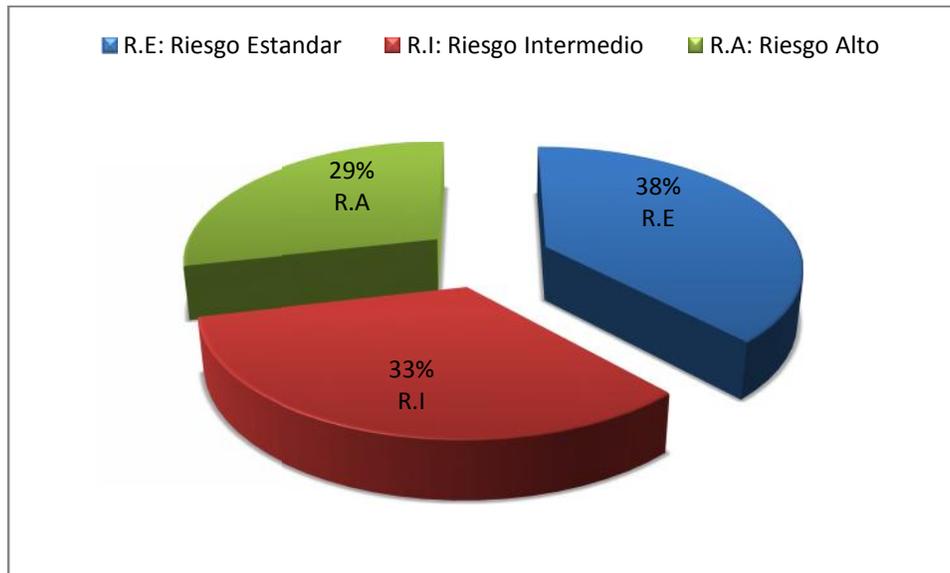
Fuente de información: expedientes clínico

En cuanto a la variable edad se observa que existe más número de pacientes afectados en las edades de 0-5 años y de 11-15 años, con una minoría en el rango de 6-10 años, estos resultados coinciden con la documentación planteada en el marco de referencia (2.5.3 pág. 11) puesto que describe que el pico de incidencia es de 3-4 años de edad y existe un alza menos notoria de 6 a 10 años.

Con respecto a la variable sexo como se observa en esta misma gráfica el sexo femenino es el más afectado, por lo tanto difiere de lo planteado en el marco de referencia, cabe destacar que la incidencia del sexo femenino se puede derivar debido a la mutación de uno o varios genes que permiten que las células leucémicas se reproduzcan, esto puede variar según la raza, el país y los agentesleucemógenos (agentes que provocan la leucemia ejemplo: factores medioambientales que faciliten el desarrollo de leucemia, agentes alquilantes).

Grafico 2

Numero de Paciente según el tipo de Riesgo



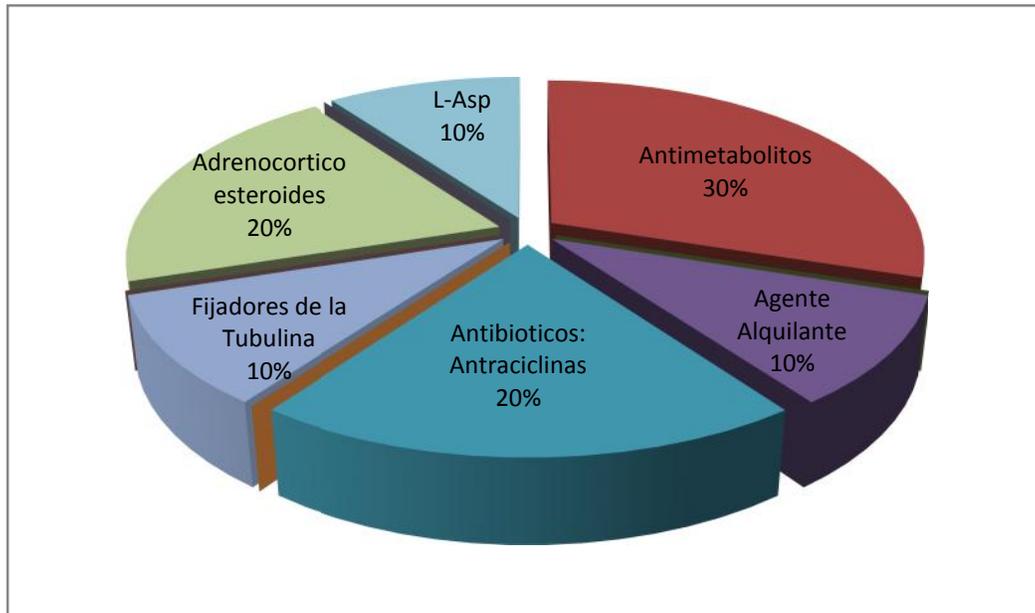
Fuente de información: expediente clínico

Al momento de ingreso del paciente a la unidad hospitalaria, se evalúa primero la gravedad de la Leucemia Linfoblástica Aguda y se clasifica según el tipo de riesgo; en cuanto a la variable patológica 8 de los pacientes se encontraban en riesgo estándar, 7 en riesgo intermedio y 6 en riesgo alto. Como es una enfermedad de las células sanguíneas al momento del diagnóstico esta diseminado en todo el cuerpo, no hay sistemas de estatificación por el cual se utilizan los grupos de riesgos, estos se clasifican según los niveles de blastos en sangre, leucocitos, pruebas de medula ósea.

El hospital infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota consta de un protocolo de LLA elaborado por la asociación de hemato-oncología pediátrica de Centroamérica (AHOPCA) en donde se plasman las condiciones que debe presentar un paciente con leucemia linfoblástica aguda para ser remitido a un tipo de riesgo (2.5.3 pág.12), los 8 pacientes estaban en la primera etapa en las edades de 0-5 años siendo la edad que prevalece en el riesgo estándar y edad de pacientes más afectados según los resultados. Debido a que se clasifican a los pacientes por la temprana detección de la enfermedad.

Grafico 3

**Antineoplásico y coadyudantes que se usan en el Tratamiento de la Leucemia
Linfoblástica Aguda**



Fuente de información: expediente clínico

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia donde se alteran los mecanismos de regulación de la división celular (replicación excesiva o descontrolada de las células del propio organismo), para esta patología se utilizan diferentes grupos de antineoplásicos, cada uno de ellos actúa en diferentes fases del ciclo celular de la enfermedad, los más utilizados son los antimetabolitos (Metotrexato, 6-Mercaptopurina, Ara-C) que disminuyen la biodisponibilidad de precursores, de nucleótidos, purinas y pirimidina actuando en la fase S (fase específica), logrando así interferir con la síntesis de ARN y ADN, por lo tanto impiden el crecimiento de las células leucémicas.

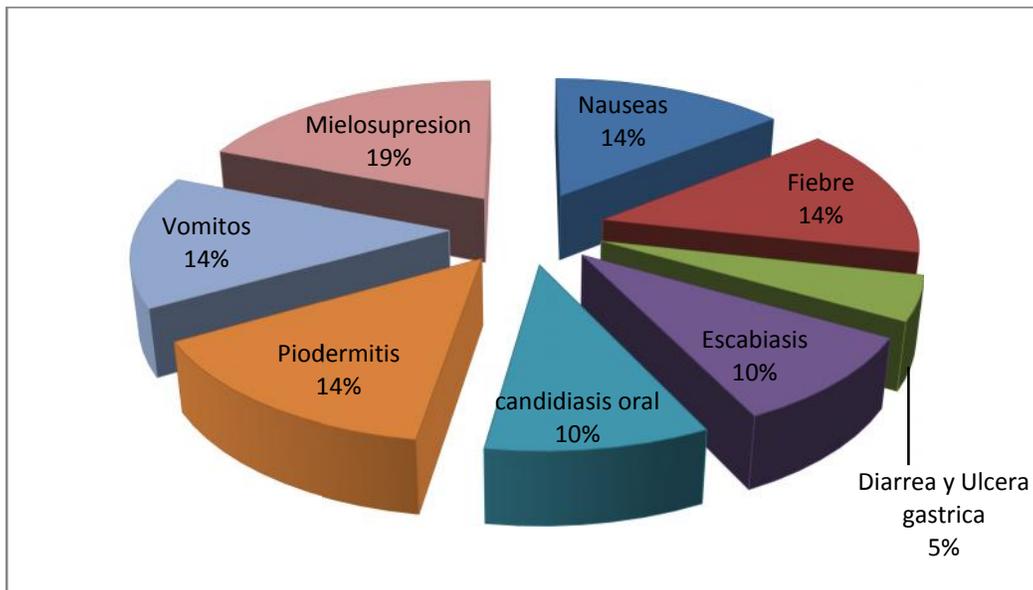
Dosis e intervalo de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

Medicamento	Dosis	Vía	Días
Riesgo Estándar Pre-fase			
Prednisona	60mg/m ² /día	V.O	1-7
Mantenimiento			
6-Mercaptopurina	75mg/m ² /día	V.O	Cada día
Inducción fase Ia			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	Días del 8 al 28.
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	Días 8, 15, 22, 29.
L-Asparinasasa	10,000 U/m ²	I.M.	Días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.
MTX intratecal	según la edad	I.T	Días (8*), 15, (22*), 29. *pac. con SNC-2.
CONSOLIDACION (HDMTX)			
Metotrexate	2 g/m ²	I.V. inf. 4 hrs	días 1, 15, 29, 43
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 1 al 56.
Leucovorin	1.5 mg/m ² /dosis	I.V. o V.O.	horas post-inicio MTX 36, 42, 48, 54, 60.
MTX intratecal	Según la edad	I.T	días 1, 15, 29, 43

Al analizar las dosis e intervalos de dosis de antineoplásicos aplicados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda se observó que las dosis encontradas en los expedientes clínicos de los pacientes cumplen con lo establecido dentro del protocolo (AHOPCA) por lo tanto se verifica el correcto uso de estos fármacos.

Grafico 4

Paciente Vs reacción adversa medicamentosa que provocan los antineoplásicos durante el tratamiento.



Fuente de información: expediente clínico

Al analizar las reacciones provocadas por los antineoplásicos utilizados durante el tratamiento en la leucemia linfoblástica aguda se puede observar que la mielosupresión fue la reacción adversa que más prevaleció, seguida de náuseas, fiebre, vómito y piodermatitis con un 14 % seguido de escabiasis, candidiasis, con un 10% y con un menor porcentaje diarrea y úlcera ; estos datos coinciden con lo reflejado en el marco teórico pág. (2.6) donde se describen las principales reacciones adversas presentes en los antineoplásicos.

La mielosupresión resulta un efecto colateral del uso de algunos antineoplásicos produciendo la reducción o supresión de la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas ya sea que haya disminuido en número o puede tomar un periodo prolongado de tiempo para volver a los niveles normales, trayendo como consecuencias la anemia, trombocitopenia, leucopenia.

APARTADO V

Conclusión y Recomendaciones

5.1 CONCLUSIONES

Se analizaron 21 expedientes de pacientes pediátricos entre las edades de 2 a 15 años, ingresados en la sala de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera, sometidos a tratamiento farmacológico con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda durante el periodo de enero a marzo del 2012, llegando a la conclusión de la investigación de que:

1. El grupo etario que presenta mayor ingreso (o riesgo) al hospital “Manuel de Jesús Rivera La Mascota” con diagnóstico de LLA es el sexo femenino con el rango de 0-5 años.
2. La población en estudio evidencio que en la actualidad la leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad que se detecta en etapa temprana, por el cual la mayoría de los pacientes se encuentran en riesgo estándar.
3. En el manejo farmacológico se hizo constar que la mayoría de los pacientes (19 pacientes) ingresados reciben el tratamiento adecuado para dicha patología, tomando en cuenta el protocolo AHOPCA-LLA2008. Las recomendaciones dadas por la norma de hemato-oncología y el Protocolo se cumplieron en la mayoría de los casos revisados (19 pacientes), y se observó un incumplimiento de 2 pacientes las cuales se le aplicó una dosis menor de prednisona según lo establecido en el protocolo tomando en cuenta el peso y la edad del paciente.

-
4. Los antineoplásicos más utilizados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda son los Antimetabolitos entre ellos se encuentran Metotrexato, 6-Mercaptopurina, Ara-C estos fármacos disminuyen la biodisponibilidad de precursores, de nucleótidos, purinas y pirimidina actuando en la fase S (fase específica), logrando así interferir con la síntesis de ARN y ADN, por lo tanto impiden el crecimiento de las células leucémicas.

 5. La reacción adversa medicamentosa más frecuente causada por el uso de antineoplásicos es la mielosupresión debido a los efectos citotóxicos, produciendo una disminución o supresión de la producción de células sanguíneas en la médula ósea.

5.2 RECOMENDACIONES

1. Es necesario mejorar el diagnóstico temprano de la leucemia linfoblástica aguda para poder salvar la vida del paciente, disminuir el deterioro de su salud por la aplicación de quimioterapia y de esta forma mejorar su pronóstico de vida.
2. Analizar el esquema de tratamiento del paciente al egreso del hospital, asegurarse de que los pacientes cumplan con lo establecido, para evitar las recaídas y mejorar el pronóstico de vida, recomendando el tratamiento adecuado por el protocolo Centroamericano AHOPCA-LLA2008 y Normas Internas del Hospital.
3. Concientizar a los responsables o padres de familia a que sean estrictos con el tratamiento de mantenimiento que manda el protocolo AHOPCA-LLA2008 para evitar en mayor grado posible las recaídas de los pacientes pediátricos.
4. El personal médico y de enfermería informarles a los padres de familia o tutor del niño sobre las posibles reacciones medicamentosas que puede presentar durante la aplicación del tratamiento, para mejor cuidado del paciente.
5. Se recomienda plasmar con mayor claridad las reacciones adversas medicamentos en los expedientes y registros de los pacientes.
6. Recomendar al hospital que dé a conocer nuestro trabajo para futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Protocolo Centroamericano. Asociación de Hemato-Oncología pediátrica de Centroamérica AHOPCA.
2. Goodman, Luis S., Gilman, Alfred. (2007). Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Undécima edición México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
3. Remington Farmacia. 2^a Edición Medica Panamericana
4. Dr. L. Báez Lacayo. (2007) Normas de Hemato-Oncología Pediátrica para el diagnóstico y atención de las enfermedades Hemato-Oncológicas pediátricas. (1ra Ed) Managua, nuevo Amanecer
5. Kliegman, R. M. Nelson Tratado de Pediatría 17^a Edición
6. Manual práctico (Estudios de Utilización de Medicamento)
7. Diccionario Medico Zamora. Segunda edición. Imprelibros S.A. de Cali.
8. Julio Piura López, Metodología de la Investigación Científica (sexta edición)

ANEXOS



Anexo 1

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua
Recinto Universitario Rubén Darío
Facultad De Ciencias E Ingeniería
Departamento De Química**

Ficha De Recolección De Datos

A. Datos personales:

No. De expediente: _____

Sexo. M _____ F _____

Edad: _____

Lugar de Procedencia: Rural _____ Urbano _____

B. Características de leucemia linfoblástica aguda (grupo de riesgo)

Riesgo estándar: ____ Riesgo intermedio: ____ Riesgo alto: ____

C. Protocolo de Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda:

Vincristina: ____ Leucovorin: ____ L-Asp: ____ Ciclofosfamida: ____

Ara-C: ____ Metotrexate: ____ Prednisona: ____ Dexametasona: ____

6-Mercaptopurina: ____

D. Pautas terapéuticas:

Riesgo bajo: Dosis ____ Intervalo ____ Duración ____

Riesgo intermedio: Dosis ____ Intervalo ____ Duración: ____

Riesgo alto: Dosis ____ Intervalo ____ Duración: ____

E. Problemas relacionados con los medicamentos:

RAM: _____ Efectos indeseados: _____ Toxicidad: _____

F. Pruebas de laboratorio:

Biometría Hemática completa: Normal____ Anormal____

Leucocitos (5000-10,000x mm^3):____ Plaquetas (menor 250,000):

Pruebas hepáticas: Normal____ Anormal____

Análisis cito génico:____ Radiografía de tórax:____

Aspirado de medula ósea:____

G. Complicaciones:

H. Observaciones:

Anexo 2

Edad vs sexo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Tabla n°1

Edad	Femenino	%	Masculino	%
0-5	6	55%	6	60%
6-10	1	9%	1	10%
11-15	4	36%	3	30%
Total	11	100%	10	100%

Fuente: expediente clínico

Numero de paciente según el tipo de riesgo

Tabla n° 2

Tipo de Riesgo (AHOPCA)	N° de Paciente	%
Riesgo Estándar	8	38%
Riesgo Intermedio	7	33%
Riesgo Alto	6	29%
Total	21	100%

Fuente: expediente clínico

**Antineoplásicos y coadyuvantes que se usan en el tratamiento de la
leucemia linfoblástica aguda**

Tabla n°3

Clasificación	Antineoplásico	%
Antimetabolitos	- Metotrexato - 6-Mercaptopurina - Ara-C	30%
Agente Alquilantes	Ciclofosfamida	10%
Antibióticos: Antraciclinas	- Daunorrubicina - Doxorrubicina	20%
Fijadores de la Tubulina	Vincristina	10%
Adrenocorticoesteroides	- Prednisona - Dexametazona	20%
Otros Fármacos	L-Asp	10%
Total	10	100%

Fuente: expediente clínico

Anexo 5

**Pacientes vs reacciones adversas medicamentosas que provocan los
antineoplásicos durante el tratamiento**

Tabla n°4

RAM	N° de Paciente	%
Nauseas	3	14%
Fiebre	3	14%
Diarrea y Ulcera gástrica	1	5%
Escabiasis	2	10%
Candidiasis Oral	2	10%
Piodermitis	3	14%
Vómitos	3	14%
Mielosupresion	4	19%

Fuente: expediente clínico

Anexo 6

Cumplimiento de protocolo por el tipo de riesgo observado en los expedientes.

Paciente	Tipo de Riesgo	Ciclo/Fase	Cumplimiento de Tx
1	Estándar	Pre-fase	No
2	Estándar	Mantenimiento	Si
3	Intermedio	Consolidación (HDMTX)	Si
4	Estándar	Pre-fase	No
5	Intermedio	Protocolo III (Re inducción)	Si
6	Alto	Protocolo III (Re inducción)	Si
7	Estándar	Inducción fase Ia	Si
8	Intermedio	Inducción fase Ib	Si
9	Estándar	Inducción fase Ia	Si
10	Intermedio	Protocolo III (Re inducción)	Si
11	Estándar	Mantenimiento	Si
12	Intermedio	Protocolo III (Re inducción)	Si
13	Estándar	Consolidación (HDMTX)	Si
14	Estándar	Mantenimiento	Si
15	Alto	Protocolo III (Re inducción)	Si
16	Intermedio	Inducción fase Ia	Si
17	Alto	Consolidación (HDMTX)	Si
18	Alto	Mantenimiento	Si
19	Intermedio	Inducción fase Ia	Si
20	Alto	Inducción fase Ia	Si
21	Alto	Protocolo III (Re inducción)	Si

Fuente: Expediente clínico

Riesgo Estándar - Resumen de Tratamiento

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	DIAS
PREFASE			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	días 1-7
INDUCCION			
Fase Ia			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	días del 8 al 28.
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 8, 15, 22, 29.
L-Asparginasa	10,000 U/m ²	I.M.	días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.
MTX intratecal	según la edad	I.T.	días (8*), 15, (22*), 29. *pac. con SNC-2.
CONSOLIDACION (HDMTX)			
Metotrexate	2 g/m ²	I.V. inf. 4 horas	días 1, 15, 29, 43
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	días 1 al 56.
Leucovorin	1.5 mg/m ² /dosis	I.V. o V.O.	horas post-inicio MTX 36, 42, 48, 54, 60.
MTX intratecal	según edad	I.T.	días 1, 15, 29, 43
PROTOCOLO III (REINDUCCION)			
Dexametasona	6 mg/m ² /día	V.O.	1 al 14 (disminuir c/3 días hasta el día 21).
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 1, 8.
Adriamicina	30 mg/m ²	I.V.	días 1, 8.
L-Asparginasa	10,000 U/m ²	I.M.	días 1, 5, 8, 12.
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	I.V.	día 22.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	días 22-25 y 29-32.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	días 22 al 33.

MTX	según edad	I.T.	días 22, 29.
MANTENIMIENTO			
6-Mercaptopurina	75 mg/m ² /día	V.O.	cada día.
Metotrexate	20 mg/m ²	I.V./V.O.	cada 8 días.
Dexametasona	6 mg/m ² /día	V.O.	días 1-7 cada 8 semanas
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 1-8 cada 8 semanas
MTX cont...MTX	según la edad	I.T.	día 1 cada 8 semanas hasta completar un total de 18 dosis.

Fuente: Protocolo AHOPCA

Riesgo Intermedio – Resumen de Tratamiento

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	DIAS
PREFASE			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	días 1-7
INDUCCION			
Fase Ia			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	días 8 al 28 (disminuir c/3 días hasta el día 37)
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 8, 15, 22, 29.
Daunorrubicina	30 mg/m ²	I.V.	días 8 y 15.
L-Asparginasa	10,000 U/m ²	I.M.	días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.
MTX	según la edad	I.T.	días (8*), 15, (22*), 29. *pac. con SNC-2.
INDUCCION			
Fase Ib			
Ciclofosfamida	1 g/m ²	I.V.	días 36 y 64.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	días 36 al 63.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	días 36-39; 43-46; 50-53; 57-60.
MTX	según edad	I.T.	días 43, 57.
CONSOLIDACION (HDMTX)			
Metotrexate	2 g/m ²	I.V. inf. 4 horas	días 1, 15, 29, 43.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	días 1 al 56.
Leucovorin	15 mg/m ² /dosis	I.V. o V.O.	horas post-inicio MTX 36, 42, 48, 54, 60.
MTX	según edad	I.T.	días 1, 15, 29, 43.
PROTOCOLO III (REINDUCCION)			

Dexametasona	6 mg/m ² /día	V.O.	días 1 al 14 (disminuir c/3días hasta el día 21).
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 1, 8.
Adriamicina	30 mg/m ²	I.V.	días 1, 8.
L-Asparginasa	10,000 U/m ²	I.M.	días 1, 5, 8, 12.
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	I.V.	día 22.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	días 22-25 y 29-32.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	días 22 al 35
MTX	según edad	I.T.	días 22, 29.
INTERIM			
(entre los dos protocolos III - duración 6 semanas)			
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Cada día
Metotrexate	20 mg/m ²	I.V./V.O.	Cada 8 días
MANTENIMIENTO			
6-Mercaptopurina	75 mg/m ² /día	V.O.	Cada día
Metotrexate	20 mg/m ²	I.V./V.O.	Cada 8 días
Dexametasona	6 mg/m ²	V.O.	días 1-7 cada 8 semanas
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 1-8 cada 8 semanas
MTX	Según la edad	I.T.	día 1 cada 8 semanas hasta completar un total de 18 dosis.

Fuente: Protocolo AHOPCA

Riesgo alto – Resumen de Tratamiento

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	DIAS
PREFASE			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	días 1-7
INDUCCION			
Fase Ia			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	días 8 al 28 (disminuir c/3 días hasta el día 37)
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 8, 15, 22, 29.
Daunorrubicina	30 mg/m ²	I.V.	días 8, 15, 22 y 29.
L-Asparginasa	10,000 U/m ²	I.M.	días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.
MTX	según la edad	I.T.	días (8*), 15, (22*), 29. *pac. con SNC2 ó SNC3.
INDUCCION			
Fase Ib			
Ciclofosfamida	1 g/m ²	I.V.	días 36 y 64.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	días 36 al 63.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	días 36-39; 43-46; 50-53; 57-60.
MTX	según edad	I.T.	días 43 y 57.
CONSOLIDACION (HDMTX)			
Metotrexate	5 g/m ²	I.V. inf. 4 horas	días 1, 15, 29, 43.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	días 1 al 56.
Leucovorin	15 mg/m ² /dosis	I.V. o V.O.	horas post-inicio MTX 36, 42, 48, 54, 60.
MTX	según edad	I.T.	días 1, 15, 29, 43.
PROTOCOLO III (REINDUCCION)			
Dexametasona	6 mg/m ² /día	V.O.	días 1 al 14 (disminuir c/3días hasta el día 21).

Vincristina	1.5mg/m ²	I.V.	días 1, 8.
Adriamicina	30 mg/m ²	I.V.	días 1, 8.
L-Asparginasa	10,000 U/m ²	I.M.	días 1, 5, 8, 12.
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	I.V.	día 22.
ARA-C	75mg/m ²	I.V.	días 22-25 y 29-32.
6-Mercaptopurina	50mg/m ² /día	V.O.	días 22 al 35
MTX	según edad	I.T.	días 22, 29 (adicionar día 1 en pac. con SNC-2 ó SNC-3).
INTERIM			
(entre los dos protocolos III - duración 6semanas)			
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Cada día
Metotrexate	20 mg/m ²	I.V./V.O.	Cada 8 días
MTX	según edad	I.T.	días 15 y 22. Solamente en el primer Interim; puede coincidir con radioterapia a SNC
Radioterapia	12 Gy ó 18 Gy	Radiot. Externa	Durante el primer Interim, en los pacientes que este indicada
MANTENIMIENTO			
6-Mercaptopurina	75 mg/m ² /día	V.O.	Cada día
Metotrexate	20 mg/m ²	I.V./V.O.	Cada 8 días
Dexametasona	6 mg/m ²	V.O.	días 1-7 cada 8 semanas
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	días 1-8 cada 8 semanas
MTX	Según la edad	I.T.	cada 8 semanas hasta completar 23 dosis

Fuente: Protocolo AHOPCA

Antineoplásicos y coadyudantes que están dentro del listado básico de medicamentos del MINSA

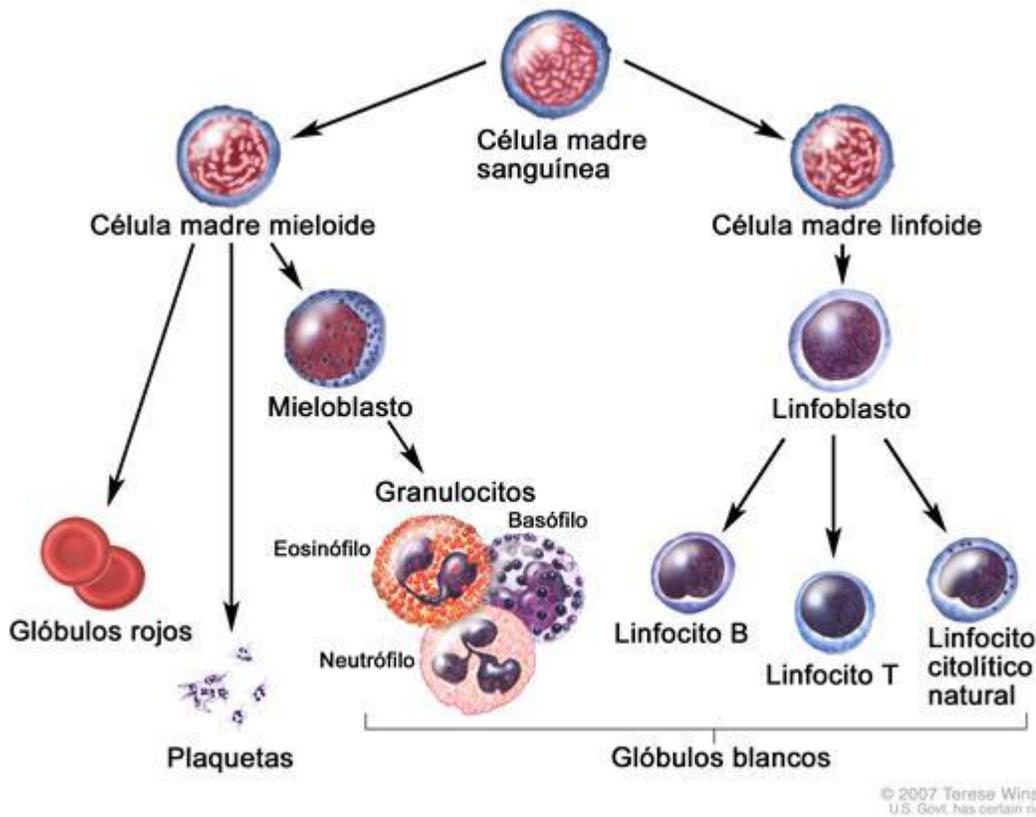
Código	Descripción Actualizada	UM
1140235	Ciclofosfamida 500mg tab oral	TAB
1140236	Ciclofosfamida anhidra 500mg polvo liofilizado IV	FAM
1140254	Metotrexato 2.5 mg oral	TAB
1140255	Metotrexato (sin conservantes) 25mg/1mL solución inyectable 2mL IV	FAM
1140265	Doxorrubicina (Adriamicina) 10mg polvo para solución inyectable IV	FAM
1140266	Doxorrubicina (Adriamicina) 50mg polvo para solución inyectable IV	FAM
1140272	Vincristina sulfato 1mg polvo liofilizado para solución inyectable IV	FAM
1140273	Vincristina sulfato 5mg polvo liofilizado para solución inyectable IV	FAM
1140500	Leucovorin cálcico (ácido folínico) 10mg oral	TAB
1140505	Leucovorin cálcico (ácido folínico) 20mg oral	TAB
1170100	Dexametazona fosfato sódico. Solución inyectable 4mg/1mL. FAM. 2mL IM/IV FAM o AMP	FAM
1170120	Prednisona 5mg oral	TAB
1170125	Prednisona 50mg tab oral ranurada	TAB
1170180	Dexametazona 0.5mg (500MCG) oral	TAB

Fuente: Listado Básico de Medicamentos (MINSA)

NOTA: Los antineoplásico que no aparezcan dentro de la lista son adquiridos por medio de donaciones internacionales.

Anatomía

La Leucemia Linfoblástica Aguda se origina en los linfocitos T y B de la médula ósea.



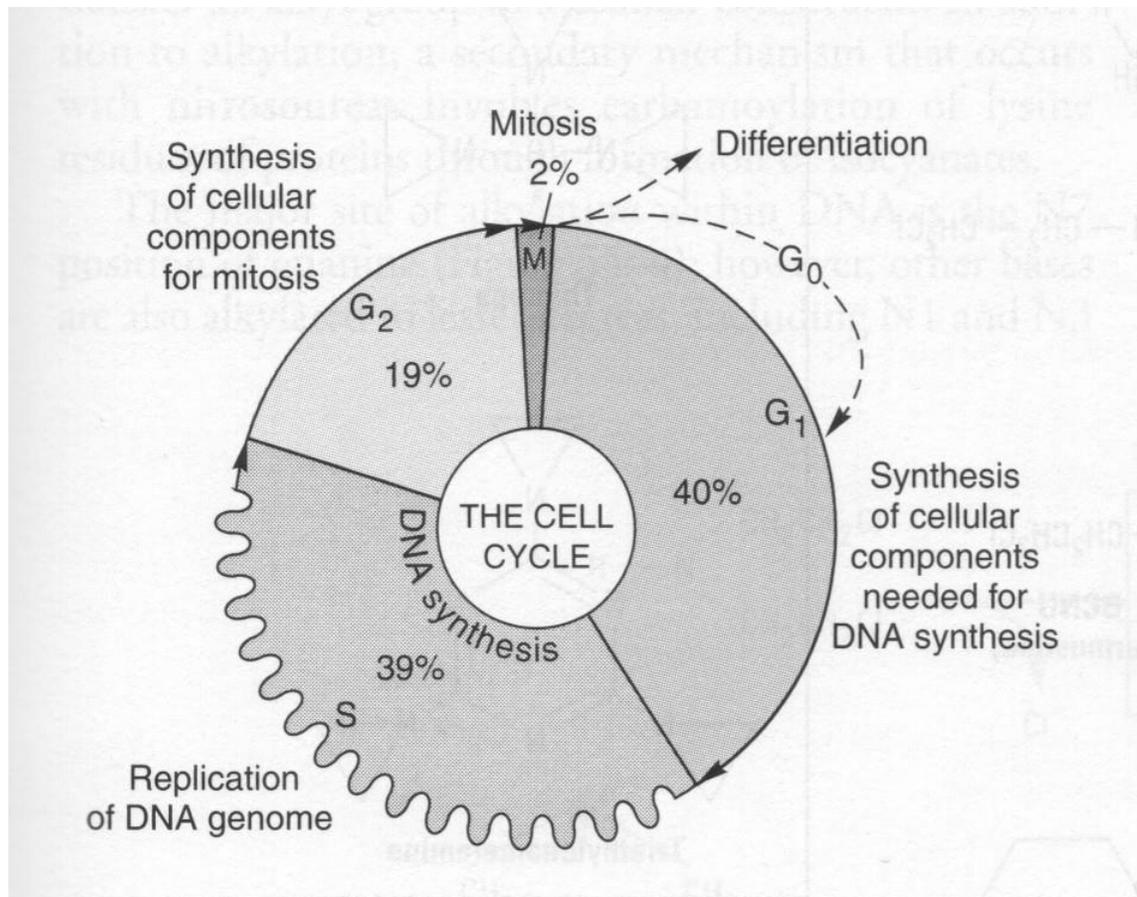
Evolución de una célula sanguínea. Una célula madre sanguínea pasa por varias etapas para convertirse en un glóbulo rojo, una plaqueta o un glóbulo blanco.

El compromiso medular en la leucemia aguda observado por microscopía óptica se define de la siguiente manera:

- M1. Menos de 5% de blastocitos.
- M2. De 5 a 25% de blastocitos.
- M3. Más de 25% de blastocitos.

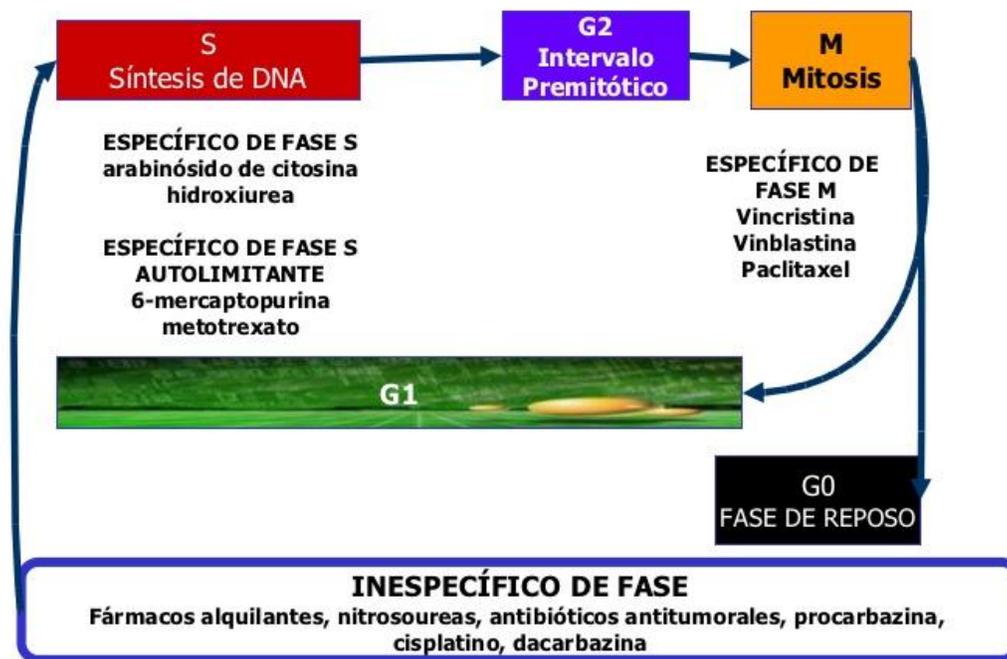
La mayoría de los pacientes de leucemia aguda presentan una médula M3.

Ciclo celular:



- Fase específicos (fase s, fase M)
- Ciclo-específicos
- No específicos del ciclo celular

RELACIÓN CICLO CELULAR Y FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS



GLOSARIO

A

1. **Antineoplásico:** fármacos que destruyen o previenen la proliferación de las células malignas de los tumores y son utilizados en el tratamiento del cáncer.
2. **Articulaciones:** una articulación es el medio de contacto que hace a la unión entre dos huesos próximos.
3. **Adinamia:** Extremada debilidad muscular que impide los movimientos del enfermo.
4. **Antimetabolito:** Sustancia que guarda íntima semejanza estructural con otra necesaria por la función fisiológica normal y que actúa al interferir en la utilización del metabolito esencial.
5. **Alopecia:** Se llama alopecia a la pérdida anormal o rarefacción del pelo, por lo que el término se considera un sinónimo de calvicie. Puede afectar al cuero cabelludo o a otras zonas de la piel en la que existe pelo, como las pestañas, axilas, región genital y barba.
6. **Anorexia:** El término anorexia tiene su origen en la lengua griega y está formado por dos vocablos: *a/an* (una negación) y *orégo* (“apetecer”). Se trata de un síntoma frecuente en distintas enfermedades y estados fisiológicos que consiste en la reducción del apetito, lo que puede llevar a que la persona comience a ingerir menos alimentos.
7. **Apoptosis:** Autodestrucción de las células de forma programada, codificada genéticamente. Diversos factores modulan la inducción de la apoptosis, entre los que se encuentran factores de crecimiento, mediadores intracelulares de transducción de señales y proteínas nucleares reguladoras de la expresión genética, la replicación del DNA y el ciclo celular.
8. **Antimitótico:** Del medicamento que impide la mitosis celular y se utiliza en el tratamiento de cánceres o leucemias.

-
9. **Amenorrea:** Falta de menstruación en una mujer cuando tiene la edad correspondiente y no está embarazada. La amenorrea primaria se produce cuando la mujer todavía no ha tenido menstruaciones, y puede ser debida a una imperforación del himen, anomalías de las vías genitales, alteraciones hormonales o a la ausencia de útero. Es habitual que en la amenorrea primaria permanezcan algunos caracteres infantiles y la falta de caracteres sexuales secundarios.
 10. **ADN:** El ADN es la sigla empleada para el Ácido DesoxiriboNucleico. Este corresponde al material genético que está presente en cada célula de los organismos vivos. Está presente en algunos virus (otros virus tiene ARN), algas, plantas, árboles, animales y el hombre. El ADN se forma por cuatro nucleótidos (letras) que son Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C) y Timina (T).
 11. **Arreflexia:** Falta de reflejos debido a una afección neurológica o por causas congénitas.
 12. **Ataxia:** Incapacidad de coordinar los movimientos musculares voluntarios.
 13. **Agente alquilantes:** Sustancia que contiene un radical alquilo y por consiguiente es capaz de llevar a cabo la sustitución de un átomo de hidrógeno libre en un compuesto orgánico. Dado que este tipo de reacción química dificulta la mitosis y la división celular, estos agentes son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer.

B

14. **Biopsia:** extirpación y examen, normalmente al microscopio, de tejidos del cuerpo vivo para establecer un diagnóstico preciso.
15. **Biometría hemática completa:** también conocida como conteo sanguíneo completo (CBC) es una de las pruebas de sangre más comúnmente solicitadas por los médicos. Para entender esta prueba, es importante saber que la sangre en general, consta de dos partes principales; plasma y elementos celulares. El plasma es la parte de la sangre que es líquida y permite que la sangre fluya con facilidad. La otra parte de la sangre se compone de células o elementos celulares.

16. Broncoespasmo: Contracción de los músculos de las paredes bronquiales que determina un estrechamiento de las vías aéreas, lo que dificulta el paso del aire produciendo los llamados "pitos" o sibilancias.

17. Bolus: consiste en la administración intravenosa de un medicamento a una velocidad rápida, pero controlada (ej. durante 2-3 minutos). Se opone a administración mediante infusión continua por vía intravenosa (ej. durante 6 u 8 horas).

C

18. Cromosomas: Estructura del núcleo de células de animales, que contienen un filamento lineal de ADN, transmite información genética y está asociado con ARN y con histonas.

19. Citotóxicos: Dañino para las células. Algunos fármacos antineoplásicos son deliberadamente tóxicos mientras que en otros fármacos el efecto citotóxico es un efecto secundario.

20. Colestasis: Supresión o detención del flujo biliar por obstrucción de las vías biliares debida a la presencia de cálculos.

21. Clearance renal: es un parámetro mediante el cual es posible evaluar algunos aspectos de la función renal.

D

22. Dosis: cantidad total del medicamento que se administra de una sola vez, o el total de las cantidades fraccionarias administradas durante un periodo determinado.

E

23. Equimosis: Mancha hemorrágica pequeña, mayor que una petequia, en la piel o las mucosas, que forma una placa no elevada redondeada o regular azul o púrpura.

24. Epistaxis: Hemorragia nasal, hemorragia procedente de la nariz, generalmente debida a la ruptura de vasos pequeños suprayacentes a la parte anterior del tabique nasal cartilaginoso.

-
- 25. Enzimas:** Proteína compleja sintetizada por las células vivas del organismo, que cataliza una o varias reacciones químicas del metabolismo
- 26. Edema:** Acumulación excesiva de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo: un edema pulmonar.
- 27. Esclerodermia:** Es una enfermedad del tejido conectivo difuso caracterizada por cambios en la piel, vasos sanguíneos, músculos esqueléticos y órganos internos. Se desconocen las causas de esta enfermedad; también podría tratarse de un conjunto de enfermedades que afectan el tejido conectivo del cuerpo. Este tejido le da soporte a la piel y a los órganos internos.

H

- 28. Hematoma:** Colección localizada de sangre extravasada, generalmente coagulada en un órgano, espacio o tejido subdural. Coagulo masivo de sangre por debajo de la dura madre que provoca síntomas neurológicos por presión del encéfalo.
- 29. Hematocrito:** Porcentaje de volumen de los eritrocitos en la sangre entera, también el aparato o técnica utilizados en su determinación.
- 30. Hemoglobina:** Pigmento transportador de oxígeno de los eritrocitos, formado el eritrocito en desarrollo en la médula ósea, es una hemo-proteína constituida por cuatro cadenas poli peptídicas de globinas diferentes.
- 31. Hormona:** Sustancia química producida en el cuerpo que tiene un efecto regular específico sobre la actividad de ciertas células o cierto órgano u órganos.

L

- 32. Leucemia:** es una enfermedad neoplásica, caracterizada por la proliferación de anormal de las células hematopoyéticas de la médula ósea y de otros órganos.
- 33. Linfocito:** Leucocito mononuclear no granular con un núcleo intensamente teñido que contiene cromatina densa y un citoplasma que se tiñe de azul pálido. Principalmente un producto del tejido linfoide que participa en la inmunidad.
- 34. Linfopenia:** Disminución en el número de linfocitos. Los linfocitos, producidos por la médula ósea, garantizan el buen funcionamiento del sistema inmunitario

involucrado activamente en la defensa del organismo frente a los agentes microbianos.

35. Linfadenomegalia: Sustantivo femenino aumento anormal de los ganglios del tejido linfático

36. Leumogenesis: Comienzo, desarrollo o progresión de la leucemia.

M

37. Miopatía: Nombre genérico de las enfermedades de los músculos.

N

38. Neoplasia: termino que denomina a un conjunto de enfermedades caracterizadas por el crecimiento anormal y descontrolado de un tejido. Estos pueden formar tumores y en ocasiones invadir órganos a distancia. Las neoplasias más frecuentes son las de mama, próstata, colon, piel y pulmón.

39. Neurotoxicidad: Conjunto de los efectos secundarios de un tratamiento sobre el sistema nervioso, que puede afectar al cerebro o a la médula espinal (neurotoxicidad central) o a las raíces nerviosas, plexos o nervios (neurotoxicidad periférica).

O

40. Osteoporosis: Fragilidad anormal de los huesos debido a la formación de espacios o huecos en los mismos por falta de calcio.

P

41. Plaqueta: Estructura en forma de disco, de 2-4 μm de diámetro, presente en la sangre de todos los mamíferos y se conoce principalmente por su papel en la coagulación sanguínea.

42. Parestesia: se define como la sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento, acorchamiento, etc., producido por una patología en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico.

43. Piodermis: a un grupo de infecciones cutáneas producidas principalmente por *Staphilococo Aureus* y *Streptococo B hemolítico*, ya sea cada una como agente causante único o como ocurre con frecuencia, que se encuentren asociadas.

Q

44. Quimioterapia: es el uso de medicamentos para destruir bacterias, virus, hongos y células cancerosas. El término se refiere más frecuentemente a los medicamentos para combatir el cáncer.

R

45. Radiografía: Método para efectuar registro radiográfico de estructuras internas del cuerpo por el paso a través de rayos x o rayos gamma que finalmente actúa sobre una película especialmente sensibilizada.

T

46. Trombocitopenia: Disminución del número de plaquetas en la sangre.